

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 174

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel SALSON

né le 25 octobre 1931 à La Motte d'Aveillans (Isère)

Interne des Hôpitaux de la région de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 1964

A PROPOS D'UN CAS DE THALASSO-DREPANOCYTOSE

AVEC NECROSES CAPITALES ET OSTEOSCLEROSE

CHEZ UN SUJET DE RACE NOIRE

Président : Professeur F. DELBARRE

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel SALSON

né le 25 octobre 1931 à La Motte d'Aveillans (Isère)

Interne des Hôpitaux de la région de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS D'UN CAS DE THALASSO-DREPANOCYTOSE
AVEC NECROSES CAPITALES ET OSTEOSCLEROSE
CHEZ UN SUJET DE RACE NOIRE

Président : Professeur F. DELBARRE

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	ABOULKER (P.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Boca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	SÈZE (S. de)
Lariboisière	DREYFUS (G.)
Pitié	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	DEBRAY (C.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Foch (Suresnes)	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	COSTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ROUX (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	POILLEUX (F.)
Sémiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie et cliniques chirurgicales	TURPIN (R.)
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CARROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. CAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) GHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAILLIEU Et. m. conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GOMNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Ophthalmologie	

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICORACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRÉS (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHÉ (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère, vénérée,

A ma Grand-Mère et à ma famille,

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552222_0004

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse et nous a aimable-
ment conseillé pour sa réalisation.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mes Maîtres d'Internat

A Monsieur le Docteur Jean RISTELHUEBER

Professeur agrégé

Médecin du Centre Hospitalier de Saint-Denis

qui nous a proposé le sujet de cette thèse.

Nous lui témoignons notre filiale reconnaissance pour les notions claires et utiles dont il nous a enrichis, et pour nous avoir discrètement appris quelle efficacité acquiert une sûre compétence, lorsqu'elle s'anime du seul désir de comprendre le malade et de lui rendre service.

A Monsieur le Docteur Paul GALMICHE

Médecin de l'Hôpital de Neuilly

qui nous a guidé dans la réalisation de
cette thèse, avec l'attentive bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée depuis
notre première année d'Internat. Elle
éveille constamment en nous le souvenir
de l'enseignement riche et précis qu'il
prodigue, ainsi que la plus vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Roger VIGUIE

Médecin du Centre hospitalier d'Argenteuil,

qui nous' a éclairé pendant une année
de son sens clinique très sûr, toujours
au fait des réalités qu'il interprétait
avec une clairvoyante objectivité.

En témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Paul RENSONNET.

Médecin chef du service d'électroradiologie du
Centre Hospitalier de Saint-Denis.

qui nous a aidé dans l'étude de notre
observation et qui complète chaque jour
nos connaissances radiologiques.

En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Henri GOUDAL

Médecin du Centre Hospitalier d'Aulnay sous bois.

En souvenir des mois trop courts passés
dans son service.

Nous exprimons notre reconnaissance

à

Monsieur le Docteur J. ROUJEAU

Chef du service d'Anatomie pathologique
du centre hospitalier de Saint-Denis.

à qui nous devons l'étude anatomique de
notre observation et qui a complété avec
une grande bienveillance nos connaissances
en physiologie et en pathologie osseuse ;

et à

Mademoiselle M. L. COQUELET

Assistant à l'Institut de Biochimie clinique
de l'Université de Paris.

qui nous a efficacement aidé, avec une in-
lassable amabilité, dans l'étude complexe
des hémoglobinopathies.

Nous tenons à remercier très vivement,

Monsieur le Professeur L. C. BRUMPT,
Monsieur le Professeur agrégé C. ALBAHARY
Médecin du Centre Hospitalier de Saint-Denis,
Monsieur le Docteur J. GUILLAUME
Médecin adjoint du Centre hospitalier de Saint-Denis
Monsieur le Docteur R. MALASSENET
chargé de recherche à l'Institut National d'Hygiène,

Monsieur le Docteur C. BLAY
Médecin assistant du Service d'Electro-
diologie du Centre Hospitalier de Saint-Denis,

Monsieur le Docteur A. ERRERA.
Médecin assistant du Service d'Electro-
diologie du Centre Hospitalier de Saint-Denis,

sans lesquels ce travail n'aurait pu être
mené à bien.

A mes maîtres d'Externat ,

A la mémoire de

Monsieur le Docteur Roger GUEULLETTE,
Chirurgien des Hôpitaux.

qui mettait son grand talent chirurgical au service
des plus nobles qualités du coeur et de l'esprit .

En souvenir de sa paternelle affection.

A la mémoire de

Monsieur le Docteur J. RACHET,

Médecin des hôpitaux de Paris.

et de

Monsieur le Docteur J. CHARRIER,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

En souvenir de leur inoubliable enseignement.

A Madame le Docteur T. BERTRAND-FONTAINE,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Professeur J. LOYGUE,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Professeur J. BOUSSER,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Professeur A. LAMBLING,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur R. DUPUY,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur M. PESTEL,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur L. STUHL,
Médecin Electro-Radiologiste des Hôpitaux de
Paris.

A Monsieur le Docteur A. RAVINA,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Professeur Ag. J. J. BERNIER,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur S. BONFILS,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur A. GROSSIORD,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur J. J. WELTI,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur H. JANET,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

En témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Bien qu'on puisse penser que sa fréquence ne fera que croître en raison du brassage de plus en plus intense de populations de souches parfois lointaines, la drépanocytose, dans la région parisienne, est encore une maladie très rare. (155)

Elle a par contre été étudiée depuis une quarantaine d'années, de façon très détaillée et sur de nombreux cas aux Etats-Unis, dans la population noire des états du sud, et en Afrique Noire. La tare drépanocytaire est encore retrouvée, avec une notable fréquence, chez les noirs d'Amérique latine et aux Indes Occidentales. La race Blanche n'en est pas indemne, et les flots de drépanocytose ne sont pas rares dans le bassin méditerranéen, en Afrique du Nord, en Turquie, en Grèce, et surtout en Italie du Sud ; la Thalassémie étant très répandue dans toutes ces régions, c'est en Calabre et en Sicile que l'on rencontre souvent l'association des deux tares : Silvestroni et Bianco l'ont bien individualisée sous le nom de micro drépanocytose, mais c'est la dénomination préférable de Thalasso-drépanocytose qui a universellement prévalu.

Le malade qui a fait l'objet de cette étude dans le service de notre Maître le Professeur RISTELHUEBER, paraît bien représenter un cas intéressant dans le cadre de la Thalasso-drépanocytose.

Lui qui posait, à l'entrée, le diagnostic rhumatologique couvrant d'une atteinte articulaire isolée d'une hanche, s'est avéré avoir des lésions osseuses peu habituelles et très étendues. Le contexte clinique étant très pauvre, une biopsie osseuse fut pratiquée pour tenter de préciser cette atteinte systématisée du squelette. Peu après le diagnostic fut soupçonné, et une recherche d'hémoglobine anormale demandée ; mais le malade sortit sur sa demande avant que nous recevions les confirmations anatomo-pathologique et biologique, et que nous complétions l'étude de l'hémolyse qui demeurerait infraclinique.

Nous exposerons tout d'abord les observations que nous avons faites chez ce malade, en insistant sur les aspects radiologiques et anatomiques des lésions osseuses. Dans une deuxième partie, nous les confronterons avec les données de la littérature, et nous verrons comment elles s'éclairent des constatations des auteurs et de leurs hypothèses pathogéniques.

oOo

OBSERVATION

ETUDE CLINIQUE

Le malade, Monsieur KO... Yéli, est de race noire, originaire du Soudan, où il a travaillé, uniquement comme agriculteur, jusqu'à 23 ans. Il vient alors en France et s'embauche comme manoeuvre dans une fonderie. C'est quatre mois seulement après son arrivée, qu'il consulte et est hospitalisé pour une impotence douloureuse du membre inférieur gauche. L'interrogatoire, aidé d'un interprète, est difficile ; il précise que les symptômes ont débutés environ un an auparavant, mais se sont beaucoup accrus depuis son voyage ; aucun traumatisme n'a précédé, déclenché, ou aggravé les douleurs ; Monsieur KO... affirme qu'il n'a jamais été malade et ne se souvient d'aucun antécédent pathologique.

Dès l'examen, l'atteinte de la hanche gauche s'avère certaine. Monsieur KO... boite et esquive le pas à gauche ; l'amyotrophie est flagrante de ce côté, et la différence entre les tours de cuisse est de 6 cm ; le raccourcissement du membre inférieur gauche est de 2,5 cm ; les mouvements d'abduction et surtout de rotation sont limités.

Par contre, aucune autre impotence segmentaire n'est notée ; les épaules, en particulier, sont indolentes et libres. On constate la perte de l'extrémité distale de la 3ème phalange du médius droit ; Monsieur KO... explique qu'elle a suppuré, s'est éliminée, et précise que ce "panaris" n'avait été précédé d'aucune blessure. Nous regrettons de n'avoir pas consigné la date de cet incident.

Le reste de l'examen est d'une pauvreté déconcertante.

L'apyrexie est stricte, et le restera pendant tout le séjour, sauf au cours d'un clocher fébrile à 38° pendant 48 heures, qu'aucun symptôme clinique n'expliquera..

Les conjonctives sont bien colorées et sans le moindre subictère. Le coeur, régulier, est bien frappé, aucun souffle n'est audible ; la pression artérielle est à 11 1/2 -7. L'examen thoracique est négatif. L'abdomen est souple, la matité hépatique normale, la rate inaccessible. La peau est intacte. L'examen urogénital et pelvien, le toucher rectal, ne retrouvent aucune anomalie. On constate seulement, dans l'aîne droite, quatre ganglions isolés de la grosseur d'une noisette, sans qu'aucune porte d'entrée puisse justifier leur existence.

ETUDE RADIOLOGIQUE *

Dans ce désert symptomatologique, la radio du bassin éveille un profond étonnement. Certes, elle explique l'atteinte clinique de la hanche gauche : (pl. VI).

Elle montre une image typique de nécrose ischémique de la tête fémorale gauche (pl. VIII) : les 4/5èmes internes sont disséqués; la partie sous cartilagineuse de cette portion est densifiée; sa convexité articulaire, par ailleurs régulière, est cassée en un point où ce segment paraît fragmenté; une "marche d'escalier" marque la jonction avec le 1/5ème externe de la tête, resté intact et uni au col. La limite entre le col et la région nécrosée est irrégulière, grossièrement concave en haut et en dedans. La tête est comme télescopée dans le col au niveau de la zone claire, non homogène, de dissection.

L'épaisseur du cartilage paraît à peu près respectée. Par contre, au niveau du cotyle, un double fond ébauché et un ostéophyte en auvent qui prolonge le toit en dehors, viennent signer l'arthrose secondaire débutante. Tous ces aspects sont confirmés par un cliché de profil.

Ces images seraient encore banales, si on n'était frappé d'emblée par l'aspect de la tête opposée, des os iliaques, et de la partie visible des fémurs.

La tête opposée est densifiée de façon assez homogène ; mais aucune irrégularité de contour, aucune image en "coquille d'oeuf" n'authentifient un infarctus, et l'on ne peut tenir compte, pour ce diagnostic, de cette densification qui laisse transparaître la trame et s'étend au col du fémur. De ce côté, aucun stigmate d'arthrose n'est visible.

Les os iliaques sont de forme normale. Dans les régions des ilions qui avoisinent le toit du cotyle, les lignes inominées et le bord antérieur, l'os paraît densifié en larges plages aux limites insensibles. A leur niveau, les travées osseuses apparaissent

* les radiographies reproduites dans les planches ont été faites dans le service du Docteur RENSONNET.

comme si, après avoir été dessinées plus denses et plus épaisses, elles avaient souffert d'un maladroit coup d'estompe.

Les épiphyes et les cols fémoraux sont densifiés de façon tout à fait semblable. Par contre, au niveau des apophyses, la transparence tend insensiblement à redevenir normale. Sur le cliché de profil un canal nourricier assez large transperce la corticale épaissie de la métaphyse.

Ces images de densification, iliaques et fémorales, affectent une disposition étonnamment symétrique. Une calcification se projette dans les parties molles de l'aîne gauche.

Chez un sujet aussi jeune, ces lésions, jointes à la nécrose d'une tête fémorale, firent demander un examen complet du squelette dont les images furent aussi intéressantes qu'on pouvait l'espérer. Voici leur description :

Les fûts fémoraux, (pl. VII) sont d'une densité surprenante. On devine à peine, à travers cette opacité, le canal médullaire globalement rétréci, irrégulièrement exigü, voire complètement effacé comme dans le 1/3 inférieur du fémur droit ; de la trabéculatation, on n'aperçoit dans les régions métaphysaires, plus claires, que les travées les plus grossières. C'est l'épaississement de la corticale qui crée cette opacité uniformisante, car elle est de densité inégale et proportionnelle à son épaisseur, visible latéralement. Si les bords osseux sont nets, on note, à la jonction cortico-médullaire, un aspect grossièrement feuilleté de l'os parallèlement à son axe, comme si les couches les plus profondes de la corticale étaient séparées, par endroits, des plus superficielles.

Les images des genoux sont pratiquement normales. Malgré la plus grande épaisseur des os, la trabéculatation reparait au niveau des extrémités osseuses ; son dessin est aussi finement serré que normalement ; peut être ses mailles sont elles un peu plus opaques. Le siège du cartilage de conjugaison est encore nettement visible sous forme d'une bande plus claire qui sépare l'épiphyse normale de la métaphyse, dont la densité s'accroît très progressivement vers la diaphyse. A gauche, une image crétacée lenticulaire se projette dans la partie moyenne de l'interligne ; son aspect est celui d'un corps étranger articulaire, mais l'absence de cliché de profil, et de geode dans un condyle empêche d'être affirmatif.

On retrouve, au niveau des fûts tibiaux (pl. VII), des modifications analogues à celles des fémurs, quoique moins accentuées : le canal médullaire est inégalement rétréci, la corticale irrégulièrement épaissie et comme feuilletée dans la profondeur. La moindre densité de l'image, surtout dans le 1/3 distal, permet d'apercevoir les

travées d'ossification grossières, décrites par DIGGS (40) ; elles se détachent des corticales et se dirigent obliquement dans le canal médullaire.

Ces mêmes modifications se retrouvent, plus discrètes, sur les péronés : il faut tenir compte ici de la forme de ces os, dont l'aspect, détaché du contexte, paraîtrait subnormal.

La transparence des os des pieds semble globalement normale. Au niveau de l'arrière pied, la trabéculatation est très apparente ; certaines travées longues se détachent par leur densité et donnent l'impression d'ostéoporose débutante ; radiologiquement, ce jeune homme de 23 ans a un tarse de vieillard.

L'avant pied paraît normal, sauf les premiers métatarsiens droit et gauche dont l'aspect est frappant (pl. VI) : l'amincissement de la corticale du fût en faveur de la zone médullaire élargie, est net et indiscutable ; dans la base, et surtout la tête de l'os, la trabéculatation se réduit à quelques travées longues, très apparentes, qui donnent à ces régions un aspect franchement porotique.

Dans ce contexte, on est à peine surpris de retrouver au niveau de l'épaule gauche, une nécrose de la tête humérale (pl. VI) :

Celle ci est irrégulièrement densifiée, et son image évoque l'aspect pommelé classique. Il existe, au moins à sa partie supéro-interne, une géode évidente, de la taille d'un pois, qui interrompt le contour de la tête. Celui-ci reste cependant régulièrement arrondi ; il se prolonge par un ostéophyte pointu à sa jonction avec le col anatomique. Un cliché de profil confirme l'intégrité de l'interligne, l'image de densification inégale de la tête, et montre un tassement de la partie moyenne de sa convexité, qui, sur ce court segment, devient brusquement rectiligne.

La tête humérale droite est très dense, et cette opacité n'est pas absolument homogène ; mais on ne peut affirmer l'existence de géode. De face comme de profil, la surface articulaire et l'interligne sont irréprochables. On ne décèle aucune ébauche d'arthrose. (pl. VI)

Les acromions, les cols des omoplates, les 1/3 inférieurs et internes des clavicules ont les corticales épaissies. La trabéculatation, normale, est nettement apparente ; son dessin est aussi finement serré qu'on peut le souhaiter, mais les mailles semblent plus opaques. Elle s'estompe dans l'image des pilliers de l'omoplate où la densification reparait ; par contre les fosses sous épineuses sont étrangement claires. De même le trochiter est la région la moins dense de l'extrémité supérieure des humérus.

Les modifications des fûts huméraux (pl. VII) sont très importantes, et tout fait identiques à celles des fémurs et des tibias ; l'épaississement irrégulier de la corticale aux dépens de la médullaire, l'aspect feuilleté de sa couche profonde, sont particulièrement nets au niveau de l'humérus droit.*

Les surfaces articulaires des coudes sont intactes. La trame et la transparence des épiphyses sont normales, exception faite des palettes humérales, où l'épaississement et la densification très importante des travées donnent à l'os un aspect très grossièrement réticulé, comparé, par AKSOY, aux rayons de miel (3) (pl. VIII).

A l'avant bras, (pl. VIII) alors que la corticale des cubitus, modérément épaissie, est très opaque, celle des radius, bien que beaucoup plus large, demeure moins dense. Ces aspects disparaissent progressivement au niveau des 1/3 inférieurs des deux os, et leur partie distale est strictement normale. Nulle part ailleurs la symétrie des lésions n'est aussi frappante : elle atteint ici l'identité des lésions segmentaires.

L'aspect du carpe est strictement normal des deux côtés.

On remarque sur le métacarpe, surtout en raison du contexte, une densification et un épaississement irréguliers des corticales des 2ème et 3ème métacarpiens droits et gauches. Des stries denses, uniques sur les corps des 4ème et 5ème métacarpiens droits, multiples sur le corps du 1er métacarpien gauche, barrent transversalement la clarté des espaces médullaires. L'aspect des 1ers métacarpiens rappelle un peu celui des 1ers métarsiens, mais est beaucoup moins caractéristique.

Aux doigts, on note une disparition de la partie distale de la 3e phalange de l'index droit, et une synostose entre sa base restante et la tête de la 2ème phalange. (pl. VIII).

La forme des os longs n'est modifiée en aucun point. En particulier, les fûts ne sont pas élargis et une tubulation parfaite exclut toute anomalie de remodelage.

Contrairement à toute attente, l'aspect du crâne est pratiquement normal;

* L'ostéosclérose est ici encore symétrique; L'inégalité de transparence des fûts droit et gauche, visible sur les radiographies, est due à une différence de pénétration des clichés, comme en témoigne la disparition des parties molles sur celui de l'humérus gauche.

Aucun élargissement du diploë ; à peine peut-on noter que la table interne, non épaissie, est trop nettement apparente, et remarquer quelques stries perpendiculaires à elle dans la région du sommet ; par contre, la table externe très estompée est par endroits difficile à suivre. Une image discrète d'os en "pierre ponce", de part et d'autre d'une suture pariéto frontale légèrement densifiée, sont des aspects trop courants pour être ici tenus pour pathologiques. Les autres sutures sont normalement visibles ; les sinus frontaux ne sont pas développés. On ne retrouve pas d'ostéoporose de la base de convexobasie ni d'empreinte basilaire ; cependant les clinoides sont "massives" et les ligaments interclinoidiens calcifiés.

Au niveau du maxillaire inférieur (pl. VI), les seules lésions de la face qui aient jamais été décrites, sont présentes : Entre les racines de deux dents successives, les mailles trabéculaires de l'os alvéolaire sont moins nombreuses, élargies, et disposées horizontalement en échelle ; la clarté où elles baignent les rend plus visibles ; mais on a également l'impression d'une densification de cette trame restante, en particulier de la lamelle péri-alvéolaire qui est toujours intégralement conservée. Une plage transparente dans la branche sous jascente du maxillaire trahit l'étendue de cette ostéoporose.

La radio du thorax est normale. Si l'on peut discuter une légère diminution de transparence des côtes, leur trabéculatation est intacte. La silhouette cardiaque n'est pas modifiée.

L'aspect large et aplati des corps vertébraux, typiquement décrit par KIRK et DEIBERT (34) et par DIGGS (40), existe au niveau des deux dernières vertèbres lombaires, mais demeure discret. Les disques L3-L4, L4-L5, L5-S1, saillent nettement dans les corps de L3, L4, et L5, devenus biconcaves. Bien que le cliché de profil n'ait pas été pratiqué, ces modifications sont suffisamment nettes, de face, pour ne pas pouvoir être mises en doute. (pl. VI).

Un léger cerne autour des corps vertébraux, leur transparence chez un homme de cet âge, la visibilité trop parfaite de la trabéculatation de l'arc postérieur, suggèrent une ostéoporose modérée qu'on ne peut davantage affirmer.

De même aucun élément ne confirme que la zone claire, mal limitée, où se résoud le bord latéral gauche de L5 près de l'angle du plateau supérieur, est bien une géode, et non un artéfact né de la légère rotation de cette vertèbre.

Une zone de densification diffuse estompe de chaque côté, sans l'effacer, l'articulation sacro-iliaque.

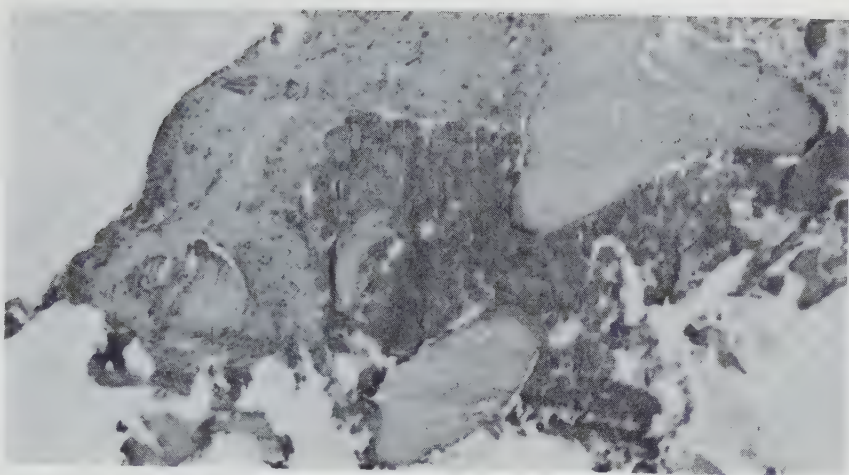


Fig. 1 : Vue d'ensemble au faible grossissement : nécrose, séquestre, sclérose.

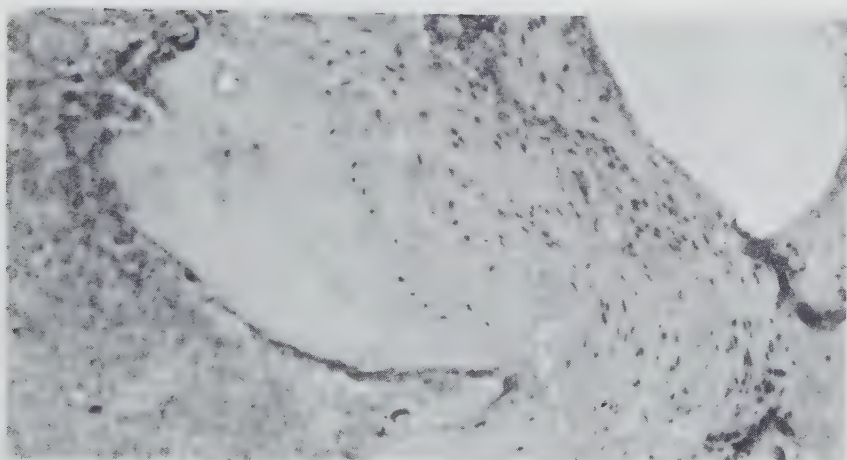


Fig. 2 : Fort grossissement.
Bloc ostéoscléreux partiellement nécrosé.

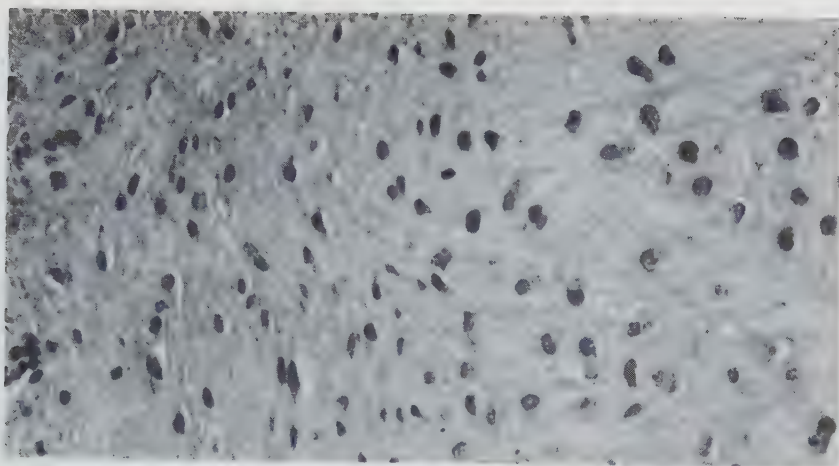


Fig. 3 : Fort grossissement.
Ostéosclérose fibro-cartilagineuse

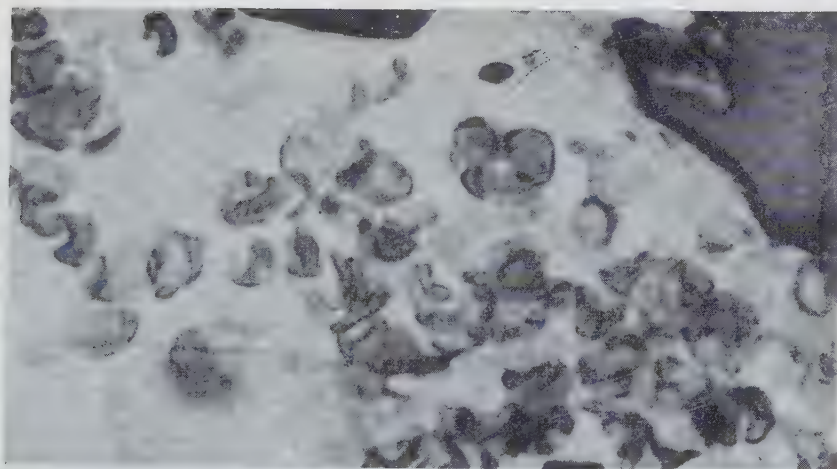


Fig. 4 : Biopsie osseuse : le sang dans les sinus vasculaires
anisopoikilocytose, hématies falciformes et en cibles.

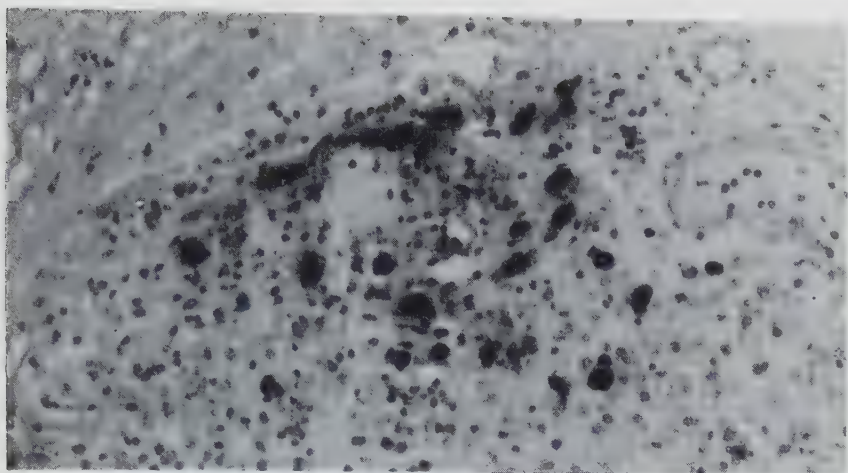


Fig. 5 : Capsule articulaire. Coloration de Pearls,
 Ilôt de macrophages chargés d'hémosiderine

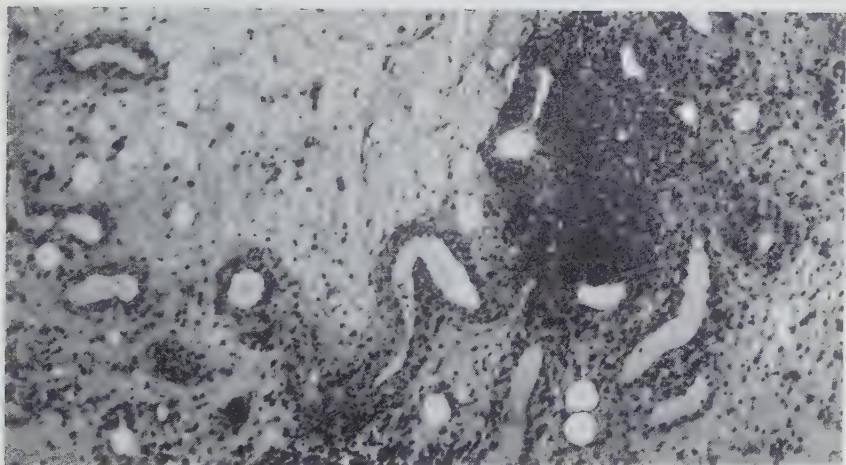


Fig. 6 : Capsule articulaire. Infiltrats inflammatoires
 quelques vaisseaux sont du type anastomotique.

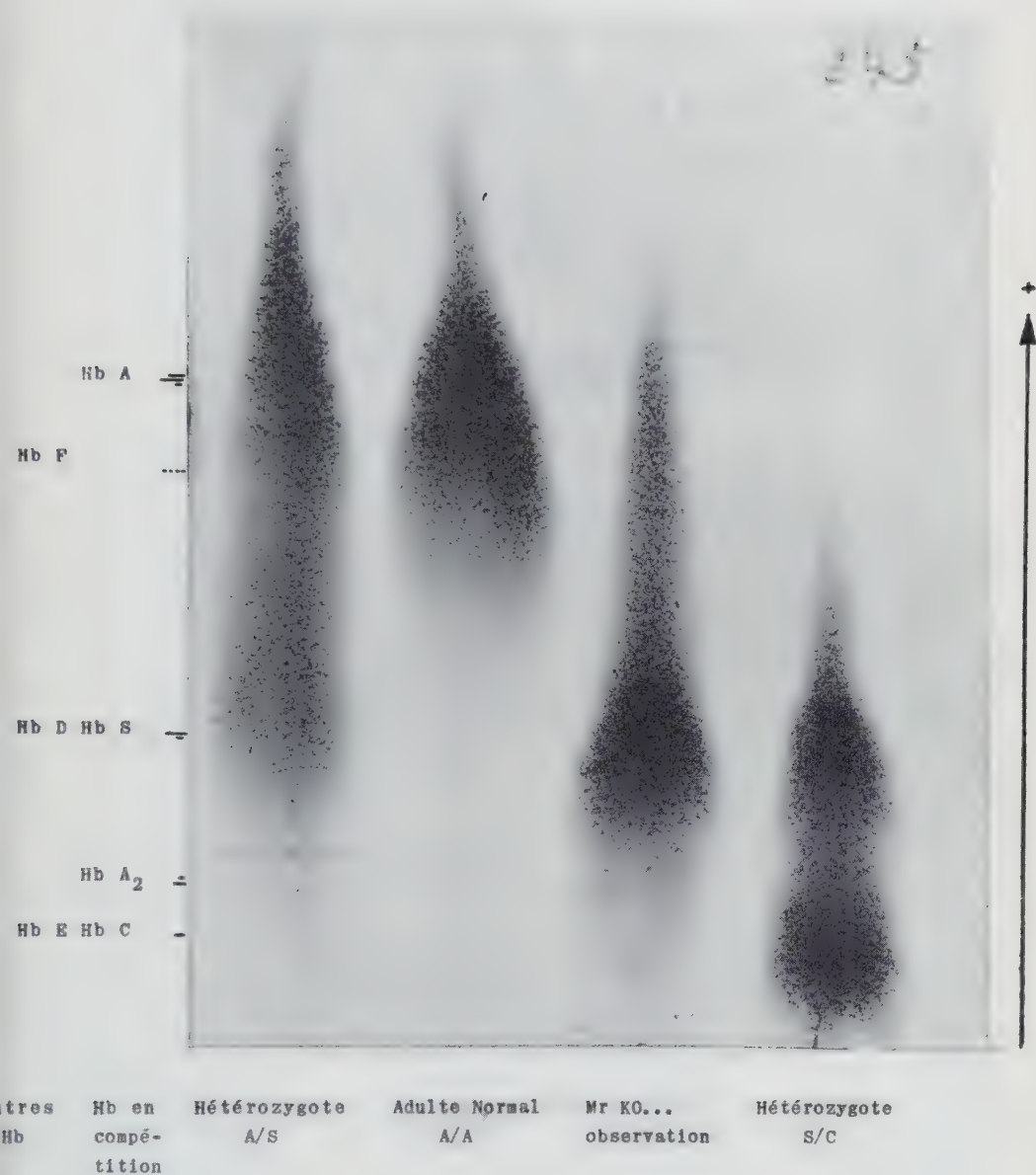


Fig. 7 : Electrophorèse

(Tampon véronal ph 9,2 - 150 volts - 16 heures).

Mr. KO... (observation)

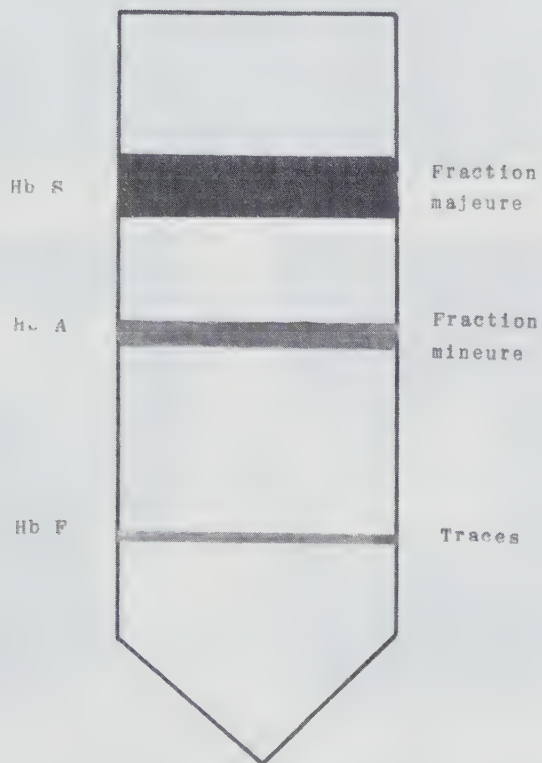


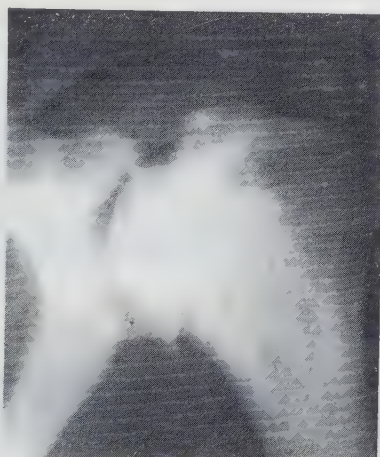
Fig. 8 - Schéma de la chromatographie
sur Amberlite à Ph 6



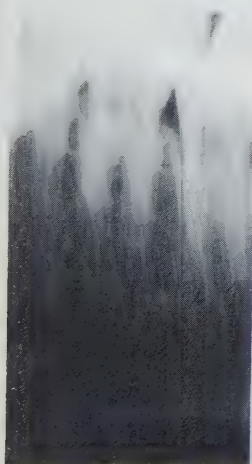
Bassin Face



Tête humérale droite



Tête humérale gauche



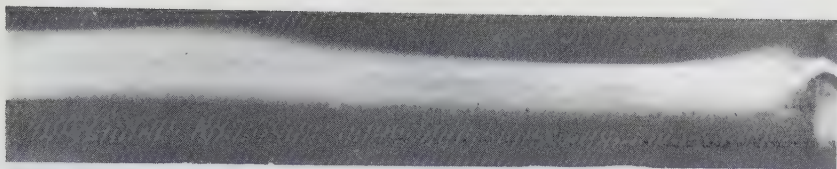
Maxillaire
inférieur



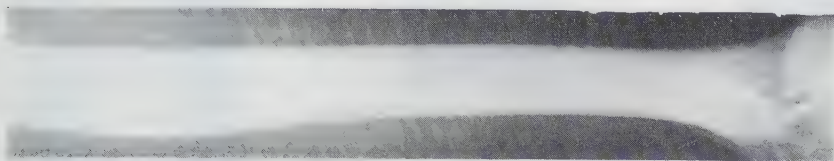
Vertèbres
lombaires



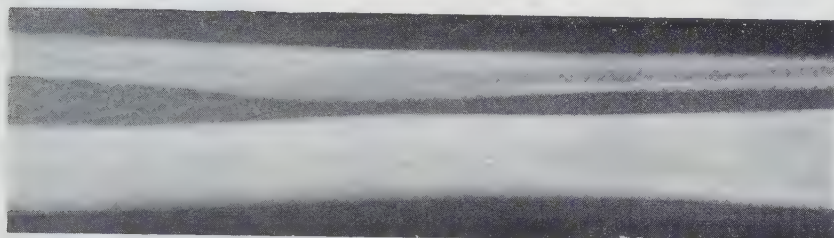
1er métatarsien
droit



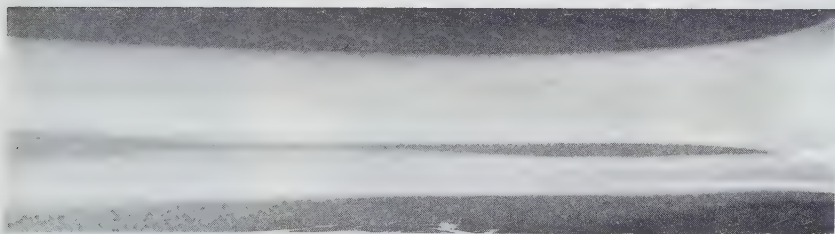
Humérus
gauche



Humérus
droit



Tibia
gauche



Tibia
droit



Fémur
gauche



Fémur
droit



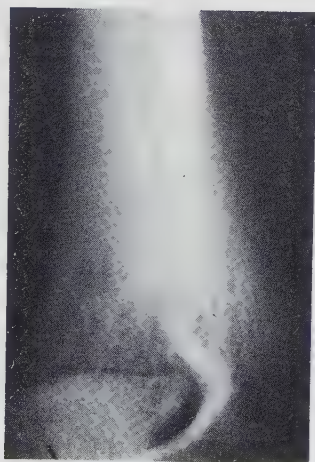
Avant bras
gauche



3e phalange
index D



Tête fémorale



Palette
humérale



Avant bras
droit

Au premier examen de ce squelette complet, on affirma les nécroses des deux têtes articulaires, et on les tint immédiatement pour secondaires à la maladie responsable de l'ostéosclérose. Les lésions d'ostéoporose furent simplement notées.

L'étendue aux quatre membres et la symétrie étonnante de cette ostéosclérose, l'âge du sujet, orientèrent vers une affection osseuse génotypique. Mais aucune des descriptions de ces affections ne permit de porter un diagnostic.

ETUDE ANATOMIQUE

L'état de la hanche nécessitant des indications thérapeutiques, une biopsie osseuse fut d'abord exigée.

Voici le compte rendu opératoire du Docteur GUIGNARD qui l'a pratiquée dans le Service du Professeur DUHAMEL le 5 aout 1963.

"Par incision de HUETER découverte

- 1 - De la capsule, très peu épaissie
- 2 - De la synoviale : A l'ouverture, liquide plus abondant que la normale mais non d'abondance extrême, peu épais, non sanglant.
- 3 - De la tête : Sa partie visible par rotation externe forcée, c'est-à-dire : la partie externe et supérieure, est recouverte de cartilage semblant dépoli, et, au moindre contact, s'effondrant facilement. Il est donc aisé à la curette simple de prélever le tissu osseux sous cartilagineux qui est fragile comme dans les épiphysites de l'enfance au stade de nécrose."

Le liquide synovial contenait :

- de rares lymphocytes,
- de nombreuses hématies.

La réaction de Rivalta était positive.
Toutes les cultures furent stériles.

Voici le compte rendu de la biopsie osseuse : par le Docteur

J. ROUJEAU Médecin Chef du Service d'Anatomie Pathologique
du Centre Hospitalier de Saint-Denis.

A - DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DES LESIONS (voir pl. I à III).

I - Le fragment de tissu conjonctif commun. (photo 6).

correspond en réalité à la capsule articulaire au niveau de laquelle on reconnaît, de dehors en dedans :

- quelques fibres musculaires striées, pour la plupart en dégénérescence cireuse de ZENKER
- un tissu conjonctif lamellaire, de type aponévrotique, avec des zones "de dégénérescence" hyaline.
- enfin un tissu plus oedémateux, riche en vaisseaux et réalisant des villosités irrégulières. C'est dans cette région que l'on trouve un manchon plasmocytaire péri-vasculaire, avec parfois des amas de macrophages chargés d'hémossidérine.

Ce tissu conjonctif présente de nombreuses zones métamorphiques et hyalines, irrégulièrement disposées, et surtout les vaisseaux qui forment l'armature des "villosités" ont une structure particulière :

- la paroi est souvent très épaisse, avec une lumière étroite, souvent excentrée.
- cette paroi est constituée, soit de plusieurs couches de cellules musculaires banales, soit de grandes cellules claires entourées d'une résille réticulinique.

Cet aspect correspond donc exactement à celui des vaisseaux anastomotiques de VON HAYEK. Il existe ainsi une hyperplasie vasculaire au niveau de la synoviale, avec vaisseaux de type glomique.

Les colorations du fer (méthode de PEARLS) montrent qu'il existe, au moins en un endroit, plusieurs dépôts d'hémossidérine dans des macrophages et aussi entre les fibres collagènes. (ph. 5).

II - Les fragments "osseux".

provenant du curetage apparaissent d'une part très dissociés par le mode de prélèvement d'autre part très anormaux. Nous les étudierons analytiquement avant d'essayer de les replacer dans leur cadre "dynamique".

a) Etude analytique

On rencontre, parmi les fragments osseux, 3 types de tissus qu'il est nécessaire d'étudier séparément.

1 - Cartilage

Parmi les formations cartilagineuses, certaines, à substance fondamentale abondante et homogène, à cellules peu nombreuses groupées en petits amas ou en minimes travées, correspondent au cartilage articulaire normal. D'autres représentent au contraire une différenciation chondroïde, avec des cellules arrondies et nombreuses dans une substance fondamentale peu abondante, d'un tissu conjonctif de type fibroblastique. (photo 3).

2 - Le tissu médullaire (photo 1).

apparaît suivant les endroits tantôt nécrotique, tantôt fibreux. Les zones nécrotiques sont faites d'un magma grumeleux, très éosinophile, sans structure particulière, mais englobant des vestiges osseux de taille et de forme variables. Parfois il s'agit de lamelles de forme normale, mais sans ostéocytes, le plus souvent on ne trouve que de minimes "éclats" d'un os hyper coloré. Les plages fibreuses, qui contiennent aussi des débris osseux mais en général de petite taille, et qui arrivent parfois au contact direct de la couche profonde du cartilage articulaire, sont faites de nombreux fibroblastes, avec interposition d'un tissu collagène d'importance et de colorabilité variables. En certains points on note une métamorphose des cellules qui s'arrondissent tandis que la substance fondamentale devient plus homogène, l'aspect devenant plus ou moins chondroïde. Ailleurs la substance fondamentale s'épaissit par rapport aux éléments cellulaires moins nombreux, devient hyaline et se rapproche ainsi de l'osseine.

3 - Les lamelles osseuses

possèdent donc une morphologie très variable.

- certaines sont rompues et réalisent des esquilles plus ou moins volumineuses irrégulièrement réparties dans la nécrose ou la sclérose.
- d'autres sont de forme et de taille normales, mais les ostéoplastes sont vides et la charge calcique est irrégulière.
- d'autres enfin sont très épaissies et réalisent, en raison d'appositions lamellaires successives des aspects d'ostéosclérose. Certains de ces blocs ostéoscléreux sont en totalité ou en partie, frappés de nécrose (photo 2).

4 - Les hématies

enfin présentent en divers endroits des images particulières, presque toujours en croissant, dans une proportion d'environ 10% d'entre elles. (photo 4).

b) Etude synthétique

En dehors des hématies, dont la falciformation relativement importante est sans doute secondaire au mode de prélèvement et peut - être à sa durée, on ne trouve pas de lésions spécifiquement évocatrices.

Par contre on peut classer les altérations sous deux rubriques.

- le processus de nécrose, atteignant à la fois l'os spongieux et la moelle et se traduisant par des nappes d'une substance grumeleuse contenant des esquilles d'os séquestré.
- le processus de "réparation" avec successivement :
moelle fibreuse englobant des vestiges osseux
blocs fibro chondroïdes
et enfin processus d'**ostéosclérose**.

B - DISCUSSION

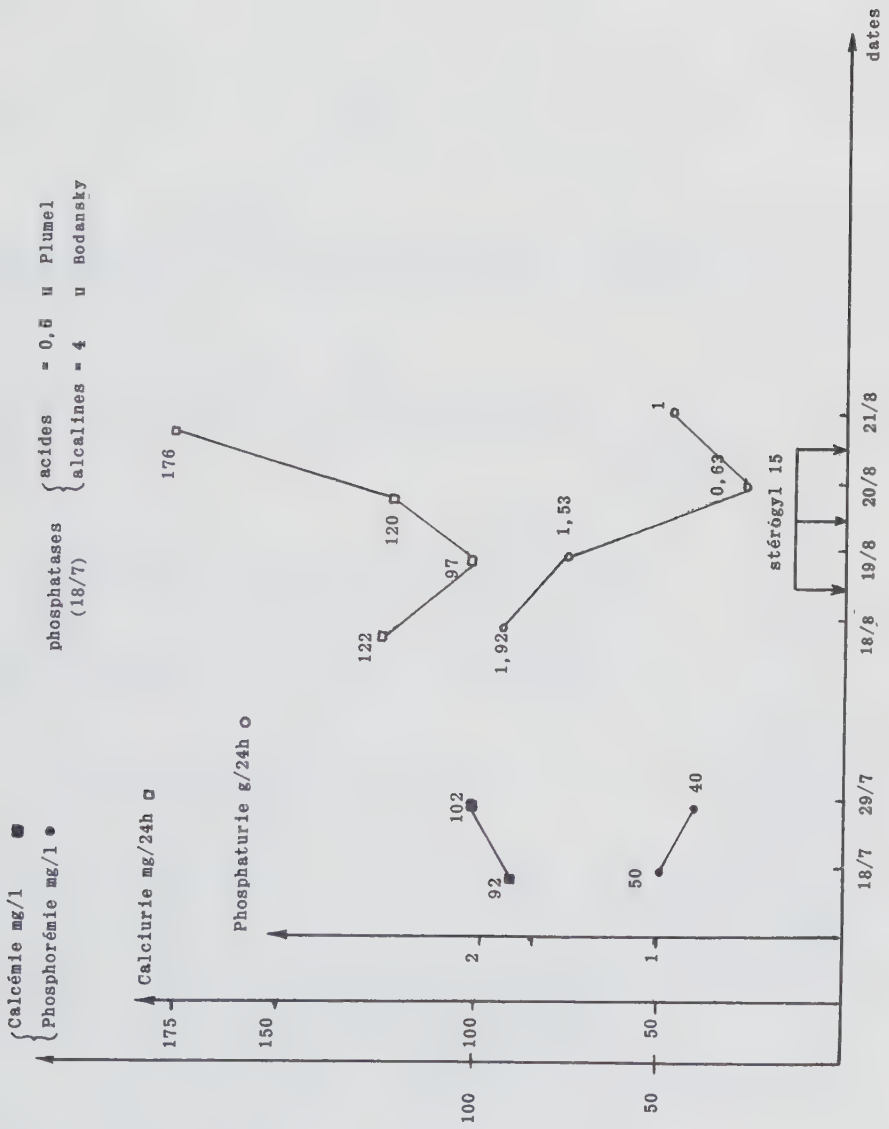
I - Les lésions de la capsule articulaire sont relativement banales et traduisent simplement une réaction à l'atteinte de la tête fémorale. Peut-être faut-il souligner l'intensité de la prolifération vasculaire faite d'artérioles à paroi épaisse souvent hyaline, ainsi que la présence de nombreux macrophages chargés d'hemosidérine dans le conjonctif vasculaire.

II - Les lésions osseuses sans être spécifiques n'en présentent pas moins un intérêt considérable. L'association d'une nécrose osseuse et médullaire à une ostéo-fibro-sclérose pose le problème du mécanisme étiologique. Or les aspects que nous venons d'étudier sont absolument superposables à ceux que l'on rencontre dans les ostéonécroses aseptiques d'origine barométrique (maladie des caissons) dont l'étude vient d'être récemment publiée par de SEZE et COLL (126) Il semble donc que l'on puisse invoquer une atteinte vasculaire à peu près identique à celle de la maladie des caissons pour expliquer la nécrose osseuse, sans que l'on soit obligé de faire intervenir une hypothétique hyperplasie médullaire.

Il est bien évident que cette opinion n'est valable que pour les lames examinées, c'est-à-dire la localisation apico-fémorale dans un cas donné, et non pour toutes les localisations osseuses de l'affection.

ETUDE BIOLOGIQUE

Il est utile de noter parallèlement les résultats des investigations du métabolisme phospho calcique, qui restent dans les limites de la normale : voir schéma ci-contre).



Les numérations globulaires et les formules sanguines sont assez banales à l'entrée :

G. R.	4. 100. 000	G. B.	3. 300	(neutro 43 (éosino 11	Lymphos 42 Monos 4
Hémoglobine	74 %	V. G.	= 0, 91		

12 jours plus tard :

G. R.	4. 300. 000	G. B.	4. 500	(neutro 50 (éosino 8	Lymphos 42 Monos 1
Hémoglobine	75%	V. G.	= 0, 90		

Bien que ces comptes-rendus ne le signalent pas, nous savons qu'il existait d'assez nombreuses cellules cibles et, une anisocytose.

La ponction sternale précise le 27 juillet 1963:

- Myélogramme

Polynuclaires	neutrophiles		17
"	eosinophiles		3
"	basophiles		0, 5
Métamyélocytes	neutrophiles		8, 5
Myélocytes	neutrophiles		14
"	eosinophiles		3
"	basophiles		1
Promyélocytes			0, 5
Myéloblastes			1
Leucoblastes			1
Lymphocytes			16, 5
Monocytes			2
Plasmocytes			2
Cellules réticulaires			0, 5
Histiocytes			1, 5
Proerythroblastes			1
Erythroblastes	basophiles		0, 5
"	polychromato		10
"	acidophiles		17

Mégacaryocytes : en nombre normal

- Interprétation du myélogramme

- Sang (G. R.) : d'apparence normochrome, Anisocytose et poikilocytose modérées avec tendance à la microcytose sans sphérocytose. Nombreuses hématies en cibles. Pas de polychromatophilie.

Absence d'inclusion érythrocytaire (C. de JOLLY anneau de CABOT).

- Moëlle : Frottis assez riche en éléments où l'on remarque :

1 - l'abondance des éléments de la série rouge à un stade assez mûr.

2 - la faible quantité des éléments granuleux.

3 - une série mégacaryocytaire normale.

En effet : les éléments granuleux sont en nombre réduit, mais leur maturation semble normale et il n'existe pas d'anomalies des éléments les plus jeunes, qui sont en nombre normal. Il faut signaler seulement une discrète éosinophilie.

La série rouge est abondante, de type normoblastique, sa maturation paraît normale et les éléments les plus nombreux sont les plus mûrs (érythroblastes polychromatophiles et acidophiles) ; ceux-ci ont une morphologie normale qu'il s'agisse du cytoplasme ou du noyau.

En résumé :

Assez importante érythroblastose, de type normoblastique banal.

Série granuleuse assez jeune dans son ensemble sans anomalie morphologique particulière.

Le test de falciformation fut positif à 90 %.

Les examens suivants ont été pratiqués sur l'hémoglobine à l'Institut de Biologie Clinique de l'Université de PARIS : voir planches IV et V).

1°) Electrophorèse sur papier Ph 9 (photo 7).

Présence d'Hémoglobine S

Présence d'Hémoglobine A

augmentation légère de l'Hb. A2

2°) Dosages d'après l'électrophorèse précédente par coloration :

Hb S = 69 %
Hb A = 31 % (y compris l'Hb F)

3°) Résistance à la dénaturation alcaline:

Fraction R D A = 3 %

4°) Chromatographie sur Amberlite à Ph 6 : (photo 8)

Présence d'Hb S et d'Hb A
Fraction d'Hb F trop peu importante pour être visible.

5°) Etude de la solubilité en tampon phosphaté :

(Caractéristique de l'Hb S) :

précipité dans le tampon phosphaté de 2, 24 N.

En tenant compte de ces divers examens la composition de l'hémoglobine est la suivante :

Hb S	69 %
Hb A	29 %
Hb F	3 %
Hb A2	légèrement augmentée.

En l'absence formelle de toute transfusion, ces proportions indiquent que Monsieur KO... est certainement hétérozygote ; dans l'état actuel de nos connaissances, elles paraissent correspondre à l'association chez le même individu de la tare drépanocytaire et de la tare thalassémique, chacune d'elle étant sous la forme hétérozygote : (Trait drépanocytaire = S/A) + (Trait thalassémique = Thal/A).

Par ailleurs les autres examens complémentaires ont montré :

Cuti :	+
Culot :	assez nombreuses hématies "altérées" quelques leucocytes et cellules.
Albumine :	0
Albumines anormales :	0
Fond d'oeil :	pupilles, vascularisation et périphérie normales

V.S.: 22/49

Electrophorèse: A=35 % $\alpha_1 = 8\%$ - $\alpha_2 = 11\%$ - $\beta = 13\%$
 $\delta = 33\%$.

Il faut signaler qu'en dehors de tout élément pathologique, de telles perturbations protidiques sont absolument habituelles chez les sujets de race noire récemment transplantés, que nous observons au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

- Une immuno-électrophorèse a toutefois précisé qu'il existait :

- une augmentation des δ globulines sans anomalie immunochimique.
- une importante diminution de la β_2 A globuline
- une augmentation de la β_2 M globuline.
- pas d'anomalies par ailleurs.

- Conclusions : "On découvre une curieuse dissociation des immuno-globulines, Il ne s'agit pas d'un myélome. L'importante diminution de la β_2 A globuline, peut être en rapport avec une maladie des plasmocytes, ou, plus vraisemblablement, congénitale".

CONFRONTATION

Cette observation rapporte-t-elle un cas de thalasso-drépanocytose ?

Il convient maintenant de reconsidérer les données cliniques isolées de l'observation de Monsieur KO... dans le cadre de la maladie drépanocytaire, et plus spécialement de la thalasso-drépanocytose, tel qu'il se dégage des publications et des synthèses antérieures.

Faites pas à pas au fur et à mesure de leur lecture, cette confrontation nous a paru souvent passionnante, parce qu'elle rejoint des problèmes rhumatologiques et hématologiques encore imparfaitement résolus.

Leur exposé oblige à étudier en premier lieu les deux tares, drépanocytaire et thalassémique.

oOo

EXPRESSION DES TARES

DREPANOCYTAIRE ET THALASSEMIE

DEFINITION DE LA THALASSO-DREPANOCYTOSE

A partir de 1945, SILVESTRONI et BIANCO (132) étudient dans la population du Sud de l'Italie et de la Sicile, des cas d'anémie hémolytique congénitale qui associent cliniquement et hématologiquement, des symptômes de thalassémie à ceux de la drépanocytose.

Par de belles études généalogiques, ils retrouvent dans les familles de ces sujets la présence des deux tares. Les parents en particulier apportent au malade, l'un le trait drépanocytaire, l'autre le trait thalassémique. A titre tout à fait exceptionnel, ils ont observé un enfant thalasso-drépanocytaire, né d'un père thalasso-drépanocytaire et d'une mère normale. Ces faits leur permirent de prouver indiscutablement, que l'état de ces malades correspondait au double héritage de la tare thalassémique et de la tare drépanocytaire, que ces deux gènes pathologiques n'étaient pas allélomorphes, mais que chacun d'eux était présent à l'état hétérozygote. C'est l'état de double hétérozygotisme qui correspond au génotype

$$(S/A + Thal / A)^*$$

* Il faut considérer parmi les associations d'hémoglobinopathies héréditaires:

1 - Les associations de la Thalassémie avec les hémoglobinoses C, D, E, etc. . qui sont également des doubles hétérozygotisme (C/A + Thal/A) (D/A + Thal/A) etc.

2 - Les associations des hémoglobinoses S, C, D, E, etc...entre elles, qui sont en fait des hétérozygotismes simples à deux tares allèles : les gènes S,C, D, E, sont allélomorphes des gènes A, qui président à la formation de l'hémoglobine normale ; ici ces derniers sont complètement absents des génotypes, qui s'écrivent S/D, S/E, S/C. etc...

Ces deux sortes d'hétérozygotismes n'ont pas le même intérêt pour l'étude des hémoglobinoses, et les premiers permettent une observation intéressante de l'action de la tare thalassémique à l'état hétérozygote.

Ici paraît le fait remarquable qu'il faut souligner : l'association de deux traits hétérozygotes, qui portés séparément, ne donnent lieu qu'à des manifestations infracliniques dans l'immense majorité des cas, entraîne un état pathologique aussi parlant qu'une hémoglobinopathie homozygote.

Avant de le décrire, il faut rappeler comment s'extériorise chacune de ces tares,* portée isolément.

ETUDE DE LA TARE DREPANOCYTAIRE

La tare drépanocytaire se transmet selon les lois de MENDEL, sur le mode dominant. Elle perturbe la synthèse des chaînes β , et engendre la formation d'une hémoglobine pathologique, l'hémoglobine S, (appelée également hémoglobine B). Biologiquement, l'Hb S est identifiable par électrophorèse, par précipitation en tampon phosphate à 2,24 M, et par chromatographie (36 bis). Elle est composée de plusieurs sous-fractions S_1 , S_2 , etc.

Dans les globules rouges, elle paraît plus visqueuse et moins soluble que l'hémoglobine normale (14), et cristallise dès que la tension d'oxygène s'abaisse au-dessous d'un certain seuil : l'hématie se déforme en faux, devient rigide et birefringente ; ce phénomène de falciformation est réversible ; DERVICHIAN (37) a montré qu'il s'agissait, en fait, d'une fausse cristallisation par précipitation des associations lipoprotéiques, lesquelles sont localisées dans la région superficielle de l'hématie.

Des anomalies de la membrane cellulaire justifieraient une mobilisation accrue du sodium globulaire ; on note également une

* Les études biologiques des dix dernières années, (65) ont montré que la molécule d'hémoglobine est constituée de 4 hèmes, portant chacun une chaîne polypeptidique ; les diverses hémoglobines normales et pathologiques diffèrent par ces chaînes. Parmi les quatre chaînes polypeptidiques de la molécule d'hémoglobine normale adulte (1) deux sont de type α , et deux de type β : la molécule correspond à ($\alpha_2 \beta_2$). Dans la molécule d'hémoglobine F, (foetale), les 2 chaînes β sont remplacées par des chaînes γ : la formule devient ($\alpha_2 \gamma_2$). De même la molécule d'hémoglobine A2, composant mineur normal de l'hémoglobine adulte correspond à ($\alpha_2 \delta_2$). Les chaînes α , β , γ , δ , sont des chaînes normales qui diffèrent par la nature de quelques acides aminés.

Les diverses hémoglobinoses se répartissent en α - et β -hémoglobinoses, selon que l'anomalie a porté sur la synthèse des chaînes α ou β pour engendrer la formation d'une chaîne anormale, (β^s par exemple), et partant d'une hémoglobine anormale $\alpha_2 \beta^s_2$. Les hémoglobinoses S, D, C, E, etc... sont des β hémoglobinoses, et les formules des molécules des hémoglobines pathologiques S, D, C, E, etc... peuvent respectivement s'écrire : ($\alpha_2 \beta^s_2$), ($\alpha_2 \beta^D_2$), ($\alpha_2 \beta^C_2$), ($\alpha_2 \beta^E_2$), etc... (77)

majoration de la glyco-génolyse érythrocytaire.

La tare drépanocytaire à l'état hétérozygote, (génotype = S/A), engendre l'apparition dans le sang du porteur d'une proportion de 30 à 45 % d'hémoglobine S ; la fraction restante est constituée par de l'Hb A (*).

La falciformation provoquée est positive, mais souvent incomplète; (**) ceci permet une détection clinique de ce trait drépanocytaire, qui demeure habituellement sans traduction pathologique. En particulier les porteurs ne sont jamais anémiques; mais ils peuvent être sujets à des infarctus, lorsque des conditions exceptionnellement favorables à la falciformation et aux thromboses sont réunies; certaines localisations viscérales peuvent être mortelles(***)(5)(32)(83)(116)

Par ailleurs DELANNAY (35) a constaté une plus grande fréquence du diabète chez ces sujets.

La tare drépanocytaire à l'état homozygote, (génotype S/S), entraîne l'apparition dans les hématies de la seule Hb S, à l'exclusion de toute trace d'Hb A. On note cependant assez fréquemment une élévation modérée de la fraction alcalino-résistante ; elle peut exceptionnellement atteindre, voire dépasser 15 % (****) L'indice de falciformation est voisin de 100 %.

* On s'est demandé pourquoi, au génotype S/A, ne correspondait pas un mélange à parties égales d'Hb S et d'Hb A. De fait, il existe toujours une quantité moindre d'Hb S ; Tout se passe comme si la synthèse de l'hémoglobine S était moins aisée que celle de l'hémoglobine normale, qui compense ce déficit de rendement.

Cette remarque est d'ailleurs valable pour les autres hémoglobines pathologiques (C, D, E, etc...), et certains ont utilisé cette notion pour tenter de localiser le point d'impact de la tare Thalassémique. (65)(43).

** L'indice de falciformation est déterminé par le pourcentage d'hématies falciformes observé après 24 heures d'incubation en anaérobiose, selon les techniques de Heimmell ou de Beck et Hirtz. Il faut prendre garde de ne pas y inclure des hématies normalement altérées (36 bis).

*** Ces faits demeurent très rares, bien que certains auteurs aient insisté sur leur fréquence relative : il semble qu'ils aient considéré comme Drépanocytaire mineur, tous les porteurs d'une association d'Hb S et d'Hb A (sans tenir compte des pourcentages), et certaines de leurs observations peuvent concerner des Thalasso Drépanocytaires, non encore identifiés comme tels.

**** Cette élévation de la fraction alcalino-résistante de l'hémoglobine peut également exister dans les drépanocytoses mineures, en dehors de toute Thalassémie associée. Bien que la discussion soit ouverte (50), aucun argument décisif ne permet de penser que cette fraction soit autre que de l'Hb F ; elle en partage toutes les propriétés connues ; sa synthèse n'est pas gênée par la tare drépanocytaire, et l'on peut penser que son élévation compense le moins bon rendement de la synthèse de l'Hb S. Dans ces cas, la répartition des hémoglobines S et F ne paraît pas toujours uniforme dans les hématies, et les plus riches en Hb F seraient plus résistantes, au moins vis à vis des agressions mécaniques (36 bis).

A ce génotype correspond cliniquement la maladie drépanocytaire, qui est l'anémie hémolytique héréditaire la plus grave après la maladie de COOLEY ; sa symptomatologie associée :

1°) Une anémie hémolytique, normochrome, avec érythroblastose sanguine et médullaire car la présence d'Hb S entraîne un raccourcissement de la durée de vie des hématies, (40 à 60 jours au lieu de 120) (76) ; en outre, la falciformation, quoique réversible altère mécaniquement l'érythrocyte et diminue sa survie. Par contre, la résistance globulaire en solution saline est légèrement augmentée.

2°) Des thromboses vasculaires, dans la pathogénie desquelles deux facteurs interviennent, à des degrés discutés et sans doute variables : la falciformation des hématies, et le spasme vasculaire. (*).

La falciformation des hématies in vivo est favorisée par tous les facteurs qui entraînent une désaturation en oxygène de l'oxyhémoglobine (107) ; qu'il s'agisse d'une baisse de Ph, de la fièvre, (qui accroît la dissociation de l'oxyhémoglobine dans les capillaires), d'un stress ou d'un état hypoxémique : on peut citer les affections respiratoires, les hémorragies, les divers états de choc, l'insuffisance cardiaque et tous les facteurs de ralentissement circulatoire, les anesthésies, les séjours en altitude ou en chambre de décompression.

Le spasme vasculaire intervient sans doute partiellement dans la localisation des infarctus. Le froid peut jouer un rôle par son intermédiaire ; mais des phénomènes de cryoagglutination des hématies ont été signalés (29).

Ces thromboses accentuent la stase et l'hypoxie, ce qui majore la falciformation, accroît l'hémolyse et l'anémie ; cette possibilité d'aggravation auto-accélérée explique, que des accès de thromboses multiples soient souvent partie prenante aux poussées déglobulisation, qui surviennent dans la drépanocytose comme dans toutes les anémies hémolytiques congénitales.(77).

Dès lors toute catastrophe fortuite, mieux, toute prédisposition pathologique intercurrente, majoreront très arbitrairement la gravité intrinsèque de cette hémoglobinoopathie. Le plus souvent,

* L'obstruction simple qu'ils provoquent crée une hypoxie locale, source d'altérations vasculaires, qui permettent l'organisation ultérieure de la thrombose. Des images anatomiques d'infarctus, observés en l'absence de toute thrombose organisée en amont, ont été attribuées au seul spasme transitoire. En l'absence d'altération pariétale, il est toujours impossible d'affirmer que les amas intravasculaires d'hématies falciformes observés sur les pièces, ne se sont pas produits entre le prélèvement et la fixation.

les premières manifestations pathologiques apparaissent dès les premières années, et la plupart de ces enfants meurent avant l'adolescence. Ceux qui parviennent à l'âge adulte, ont des troubles du développement, et demeurent en règle des individus diminués.

ETUDE DE LA TARE THALASSEMIE

Si la tare drépanocytaire est parfaitement caractérisée, tant à l'état homozygote que dans les associations hétérozygotes, l'étude de la thalassémie ne peut que dessiner les abords d'un problème hématologique complexe, que seules de nouvelles découvertes expérimentales en biochimie pourront résoudre. Cette incertitude n'est pas sans compliquer étrangement l'étude de la thalasso drépanocytose.

La thalassémie est une tare érythrocytaire transmise selon les lois de MENDEL sur le mode dominant. On n'a pu, jusqu'à ce jour, la caractériser par la présence d'une hémoglobine pathologique et spécifique ; elle s'extériorise parfaitement, à l'état homozygote, dans l'ensemble assez pathognomonique qu'est la maladie de COOLEY.

La maladie de COOLEY est l'anémie hémolytique héréditaire la plus grave (14). La forme la plus sévère évolue dès la naissance : le nourrisson meurt dans la 1ère année. Dans les formes moyennes, qui s'extériorisent après le 6ème mois, l'enfant meurt vers l'âge scolaire. Lorsque les symptômes débutent dans la 2ème année, la survie s'accroît au prix de troubles très importants du développement, mais il est tout à fait exceptionnel qu'elle se prolonge jusqu'à l'âge adulte. (*).

Toutes ces formes associent :

des troubles morphologiques (dont le faciès mongoloïde est le plus caractéristique), une hépatosplénomégalie, qu'accompagne une anémie sévère, toujours en dessous de 3 millions.

Sur l'étalement, des érythroblastes, une réticulocytose importante, témoignent de sa plasticité. La microcytose est quasi constante, et la présence de macrocytes souligne l'anisocytose. La microschiostocytose est nette. La poikilocytose est grossière, et l'on retrouve un pourcentage élevé de cellules cibles. L'hypochromie avec anisochromie est évidente.

* Si globalement grave que soit l'expression de la Thalassémie à l'état homozygote, l'ampleur de cette gamme de formes évolutives est déjà remarquable.

Ces données sont précisées par une chute de la valeur globulaire au-dessous de 0,80, par une diminution du volume globulaire moyen, de la charge moyenne des hématies en hémoglobine, et de la concentration moyenne de l'hémoglobine dans les hématies.

La résistance globulaire en solution saline est très accrue et étalée.

L'étude de la durée moyenne de vie des hématies a montré que leur population n'est pas homogène : 25 à 50 % d'entre elles vivent 20 à 30 jours, alors que le reste a une survie normale.

Mais il semble que dans la thalassémie, un trouble important de la production des hématies s'ajoute à l'hémolyse (77). L'importance du taux des sidéroblastes dans la moelle témoignerait d'un défaut d'utilisation du fer (36 bis).

Toutes les études actuelles de l'hémoglobine n'ont pu mettre en évidence qu'une augmentation de l'hémoglobine foetale, dont le taux varie de 30 à 97 %, et parfois de l'hémoglobine A₂. La fraction restante semble constituée d'hémoglobine A (*).

* Cette anomalie constante de l'électrophorèse, dans la maladie de COOLEY, indique bien que la tare intervient dans la synthèse de l'hémoglobine. Mais on ne voit pas comment rapporter un état hématologique aussi grave, à la présence de deux hémoglobines normales : La physiologie du fœtus, et du nourrisson dans les premiers mois, s'accommode très bien de la présence d'hémoglobine foetale. On connaît au reste une tare héréditaire, qui entraîne la persistance à l'état adulte de cette hémoglobine : Ces sujets, dont un adulte homozygote qui à 100% d'hémoglobine F, n'ont aucun trouble hématologique. D'autres pensent donc, qu'il existe dans la Thalassémie une hémoglobine pathologique qu'on ne sait pas encore séparer des hémoglobines normales. D'autres (43), (65), partant de l'observation que l'existence d'une anomalie dans une hémoglobine diminue toujours le rendement de sa synthèse, pensent que la tare Thalassémique inhiberait celle de l'hémoglobine A, en provoquant des substitutions ou des changements de positions parmi les acides aminés de ses chaînes α ou β ; ces perturbations seraient telles, qu'elles n'entraîneraient aucune modification de la charge de la molécule.

Ainsi, l'hémoglobine A du Thalassémique serait pathologique, mais indissociable de l'Hb A normale par l'électrophorèse. De même qu'il existe des α et des β hémoglobinoses, on a pu induire deux sortes de Thalassémies : la thalassémie β qui correspond à la thalassémie habituelle, n'atteint pas la synthèse des hémoglobines F et A₂ qui n'ont pas de chaîne β ; ceci permet que l'accroissement de leurs taux compense le déficit de formation d'hémoglobine A. Dans les thalassémies α , les synthèses des hémoglobines F et A₂ sont atteintes au même titre que celle de l'hémoglobine A, parce que toutes contiennent des chaînes α ; il n'existe aucune élévation de leur taux ; mais les chaînes β et δ régulièrement synthétisées se regroupent sur des hèmes, pour donner les hémoglobines H (β 4) et Bart's (δ 4). Ces hypothèses permettent d'expliquer de multiples constatations cliniques (77). Enfin l'on évoque, en particulier dans le groupe des β -thalassémies, la possibilité de perturbations diverses et plus ou moins parlantes des acides aminés : ceci rendrait compte de la grande variété des états pathologiques qui exteriorisent la même tare, telles les Thalassémies mineures et minimes pour le seul état hétérozygote.

Thalassémies mineures et minimes : Si l'on étudie les familles de ces maladies de COOLEY, il apparaît que la tare, à l'état hétérozygote, s'exteriorise en une gamme de phénotypes assez différents qui vont de la thalassémie mineure à la thalassémie minime.

Dans la thalassémie mineure (*), quelques remarques cliniques sont possibles : certains traits du faciès mongoloïde peuvent être esquissés, la splénomégalie est fréquente;

L'anémie, toujours discrète, est rare, et très fréquemment remplacée par une ébauche de polyglobulie remarquable par son hypochromie (19) (20). La microcytose caractéristique, très fréquente, n'est pas absolument constante (50) ; l'anisocytose, la poïkilocytose, sont nettes ; les cellules cibles sont présentes à un taux variable.

La valeur globulaire, diminuée, contraste avec l'augmentation du fer sérique, et cette hypochromie s'avèrerait rebelle à tout traitement martial (20).

L'augmentation et l'étalement de la résistance globulaire, moindre que dans la maladie de COOLEY, restent d'assez fidèles témoins de la tare.

De même, si le taux d'hémoglobine F dépasse rarement 3%, il existe dans 95% des cas une élévation de l'hémoglobine A2 qui paraît actuellement spécifique de la thalassémie (20).

Dans la thalassémie minime, l'examen clinique est parfaitement normal. Seuls quelques uns de ces symptômes hémathologiques sont ébauchés ; peut-être les modifications les plus courantes, sont-elles l'accroissement de la résistance globulaire et l'augmentation du taux d'hémoglobine A2 ?

Il faut souligner qu'aucun de ces symptômes n'est constant, et que seule l'élévation de l'Hb A2 paraît spécifique(**) : leur regroupement est très évocateur ; plus encore que leur transmission héréditaire, c'est la découverte d'un cas de maladie de COOLEY parmi les descendants ou collatéraux des porteurs, qui permet de les considérer comme l'expression de la thalassémie hétérozygote. (***)

* La thalassémie mineure accompagnée d'un ictère acholurique constitue la maladie de RIETTI GREPPI MICHELI.

** En particulier l'anémie microcytaire, hypochrome, et hypersidérémique, peut être engendrée par l'avitaminose B6. Par ailleurs, l'augmentation des ions ferreux pourrait inhiber un coenzyme de cette vitamine, et provoquer les mêmes troubles (3)

*** Des cas ont été signalés qui se présentaient hématologiquement comme des Thalassémies minimes, sans qu'on puisse retrouver de stigmates analogues chez les autres membres de leur famille. Ils ont été étudiés, dans la race blanche, et sous le nom de pseudo thalassémies (17).

Pour conclure cette grande variété, dans l'expression clinique d'une même tare, doit être remarquée (*).

1°) Trois hypothèses sont admises en génétique, pour expliquer cette diversité des phénotypes.

- l'influence de facteurs extérieurs,
- l'existence de gènes modificateurs,
- les allèles multiples.

Seule l'étude statistique d'un grand nombre de généalogies, cherchant à caractériser la présence du même phénotype dans plusieurs générations d'une même famille, permet de les départager. Les études faites jusqu'à présent sont en faveur de la présence de gènes modificateurs. (93)
Hématologiquement, nous avons rapporté l'hypothèse qu'une diversité de perturbations dans la synthèse de l'hémoglobine A, pouvait justifier la multiplicité d'expression de la Thalassémie. Ces différentes anomalies pourraient être sous la dépendance de ces divers gènes

Parmi les facteurs extérieurs, constitutionnels ou acquis, qui peuvent interférer dans l'expression d'une tare hémoglobinique, on peut penser à la coïncidence fortuite de déficits enzymatiques ou vitaminiques ; un déficit en glucose 6-, phosphate-déhydrogénase fut ainsi retrouvé dans quelques cas d'hémoglobino-pathies diverses (7), mais il ne semblait pas retentir sur leur expression clinique. Par contre les parasitoses et les intoxications peuvent modifier certains stigmates hématologiques.

2°) Selon CHERNOFF trois gènes au moins présideraient à l'expression du syndrome hématologique de Thalassémie :

- L'un contrôlerait la fixation du fer sur la porphyrine,
- L'autre la synthèse de l'hémoglobine F,
- Le troisième, la dysmorphie globulaire. (36 bis).

L'intensité variable de leur action expliquerait la diversité d'expression de la Thalassémie.

3°) Selon les hypothèses génétiques récentes (65), tout un ensemble de gènes présiderait à la synthèse des hémoglobines normales (46). Les uns induiraient les structures des diverses chaînes α , β , δ , ϵ ; les autres contrôlèrent le débit de chacune de leurs synthèses. Une tare atteignant les premiers, engendrerait une hémoglobino-se par formation d'hémoglobine anormale ; une tare touchant les seconds provoquerait une thalassémie. Selon ces concepts, la distinction entre α et β thalassémie serait confirmée ; par contre l'hémoglobine A du thalassémique serait bien de l'hémoglobine adulte normale, et l'on ne pourrait plus attribuer la diversité d'expression de la tare thalassémique, à des modifications qualitatives de cette fraction ; elles ne seraient que quantitatives.

4°) "Qu'est ce que la thalassémie ?" La variété de ces hypothèses témoigne du mystère qui règne encore sur ce sujet malgré la place de choix qu'il occupe dans les recherches biologiques actuelles, mais de nombreux auteurs (tel Mac Iver) pensent qu'il existerait de multiples variantes à la tare thalassémique,

On peut en rapprocher une constatation isolée, le trait "Lépore" : une fraction d'une hémoglobine anormale particulière accompagnait un cas de thalassémie mineure ; cette tare croisée avec une thalassémie hétérozygote normale chez le conjoint, à engendré une maladie de Cooley dans la descendance.

L'étude de la thalassémie dans la race noire est encore plus complexe. L'affection est rare, et son existence même a pu être mise en doute :

Chez les noirs d'Amérique, surtout de la Jamaïque, la thalassémie authentique semble certaine ; mais la promiscuité des races dans ces pays, laisse penser que la tare a pu être apportée par la race jaune. (84)

Par contre en Afrique noire, le problème est plus ardu : des observations irréfutables de maladie de COOLEY ne paraissent pas pouvoir être retrouvées (*), alors que plusieurs publications ont été faites de thalassémie à l'état hétérozygote (139).

Mais cette thalassémie mineure Africaine paraît assez différente de la thalassémie mineure méditerranéenne

La splénomégalie, l'hépatomégalie manquent. L'anémie est le plus souvent absente ; par contre la tendance à la polyglobulie est fréquemment retrouvée. La microcytose est inconstante ; l'anisocytose, la poïkilocytose, l'anisochromie sont beaucoup plus modérées. L'hypochromie est modeste ou absente ; le fer sérique est presque toujours normal.

On retrouve par contre dans cette forme africaine, un pourcentage notable de cellules cibles et une résistance globulaire accrue. Le taux d'Hb F habituellement entre 1 et 3 %, atteint parfois 15 %. La fraction d'hémoglobine A2 paraît nettement augmentée. (22).

Le Professeur Brumpt, en décrivant deux cas, a proposé d'opposer cette thalassémie africaine à la thalassémie eurasienne, et de l'appeler pseudo-thalassémie des Africains (22) **

De nouvelles études cliniques, génétiques, anthropologiques, et peut être d'autres découvertes biochimiques, diront s'il convient d'isoler définitivement une thalassémie africaine. Il faut également compléter notre connaissance des constantes constitutionnelles des

* Olesen et Livingstone (100) ont décrit deux cas assez significatifs ; l'étude hématologique, faite après splénectomie, peut être critiquée, et les auteurs eux mêmes discutent de la nature de la tare observée.

** Les critères de différenciation qu'il donne paraissent trop absolus, si l'on veut tenir compte des autres cas de thalassémie mineure observés dans la race noire. On ne saurait non plus assimiler ces observations à une simple "persistance de l'hémoglobine foetale", à l'état hétérozygote. En outre ces faits sont tout différents de ceux qui ont été décrits sous le nom de pseudo thalassémie, dans la race blanche par BETKE (171), puisqu'il s'agit à coup sur, chez les noirs, des stigmates d'une tare familiale héréditaire. Edington et Lehmann ont également qualifié celle-ci de "thalassemia like gene".

noirs : les variations normales de leurs taux d'Hb A2 pourraient être un peu plus importantes que celles qui ont été constatées dans la race blanche. (*)

Quoiqu'il en soit la sévérité de cette tare africaine paraît moindre. Cette bénignité relative se retrouve dans ses associations aux autres hémoglobinopathies, à l'état de double hétérozygotisme : Des cas de thalasso-drépanocytose ont été décrits, ** . Cette thalassémie mineure reste donc capable d'extérioriser cliniquement le trait drépanocytaire ; mais ces thalasso-drépanocytoses, bien que de gravité assez inégales (139), paraissent, dans l'ensemble, moins sévères que la maladie de SILVESTRONI et BIANCO (22).

Il est étrange qu'on ne connaisse pas encore le phénotype de cette tare à l'état homozygote. (139).

Elle existe sur la côte ouest de l'Afrique et il ne serait pas étonnant de la retrouver en Amérique.

oOo

* Communication orale de Melle Coquelet, assistant à l'Institut de Biologie Clinique de l'Université de Paris.

** Certains semblent bien être d'authentiques doubles hétérozygotismes de thalassémie africaine et de drépanocytose (139). D'autres sont en fait des hétérozygotismes simples, S/C, observés avant que l'hémoglobine C soit découverte.

CONFRONTATION DE L'OBSERVATION
AVEC LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE
DE LA THALASSO-DRÉPANOCYTOSE

C'est sans surprise qu'on retrouve dans le tableau clinique de cette affection, les symptômes mêlés de la drépanocytose et de la thalassémie ; c'est un fait pourtant remarquable que la juxtaposition de ces deux tares leur permette mutuellement de s'exprimer, bien que chacune soit à l'état hétérozygote ; mais le plus souvent, les accidents paroxystiques, si caractéristiques de la drépanocytose, demeurent les plus parlants. *

Dans le bassin méditerranéen, où la thalassémie règne, ces observations furent bien individualisées. En Afrique noire et en Amérique, elles ont été longtemps publiées avec les drépanocytoses, dans le chapitre particulier aux hémoglobinopathies associées. Elles s'y trouvaient sur le même pied que les hétérozygotismes simples à double tare, S/E, S/D, etc...

oOo

* Certaines formes plus rares, à expression plus thalassemique que drepanocytaire ont été signalées.

Etude de la symptomatologie clinique
en dehors des lésions osseuses.

Parmi les hémoglobinopathies héréditaires, la thalassodrépanocytose est bien moins sévère que la maladie de COOLEY, un peu plus bénigne que la drépanocytose à l'état homozygote ; mais ici, les écarts de gravité sont sensiblement plus importants que dans ces deux affections. Si le début survient souvent dès les premières années, il peut attendre la seconde enfance, ou exceptionnellement tarder plus encore. Bien qu'un tiers des sujets meure avant l'adolescence, un tiers atteint l'âge adulte, sans pouvoir, le plus souvent, s'intégrer à la vie sociale..

DANS LEUR HABITUS, , seule, l'attention soutenue découvre parfois quelque ébauche du faciès mogoloïde un épicanthus, un nez un peu ensellé, une légère saillie des pommettes, un front large, qui contraste avec la face, plutôt petite ; mais l'amorce d'une turicephalie est exceptionnelle.

Si le retard statut pondéral est maximal chez l'enfant, dans les formes graves, la silhouette des adolescents et des adultes rappelle celle des drépanocytaires : la brièveté du cou et du tronc accentuée par la cyphose dorsale, l'exiguité des ceintures scapulaire et pelvienne, contrastent avec la longueur des membres ; les mains sont allongées par des doigts fins, en "pattes d'araignées" ; la taille est petite ou normale, car le sujet est beaucoup plus mince que court.

Un hypogonadisme accompagne souvent ces troubles du développement (*). Si certains hommes sont susceptibles de procréer, les femmes ne peuvent, sauf exception, achever leurs grossesses (130)

(*) Selon DELANNAY (35), il s'agirait d'un hypogonadisme secondaire, par régression. Il pourrait donc être en rapport avec la surcharge ferrique, ou du au retentissement général de l'anémie.

LES POUSSÉES DE DOULEURS PAROXYSTIQUES, habituelles aux drépanocytaires, rythment l'histoire clinique. Elles ne sont pas absolument constantes.

Les plus fréquentes sont articulaires et para-articulaires ; parfois subjectives, ailleurs doublées d'impotence, elles s'accompagnent de manifestations locales inflammatoires dans la moitié des cas ; souvent multiples, volontiers symétriques, elles se résolvent en 3 à 5 jours.

Lorsque la poussée procède par salves successives, les flexions semblent migrer et simulent le rhumatisme : articulaire aigu d'autant mieux, que les plus importantes s'accompagnent de fièvre, de leucocytose à polynucléose, et que la silhouette cardiaque peut être modifiée ; sauf coïncidence, les examens biologiques ne sont pas concordants et la vitesse de sédimentation, lorsqu'elle est normale, est un excellent argument pour éliminer le rhumatisme. Certaines atteintes s'accompagnent d'un épanchement articulaire aseptique, sérofibrineux ou hémorragique.

Quand la localisation n'est plus articulaire mais franchement osseuse, elle peut être rapportée, par raison de fréquence à un infarctus, mais doit être traitée comme une ostéomyélite.

Les algies musculaires ne sont pas rares.

D'autres douleurs sont viscérales. Elles atteignent le thorax, plus volontiers l'abdomen, et particulièrement l'hypocondre gauche ; quelques unes s'accompagnent d'un iléus, et plus rarement d'un choc ou d'une défense musculaire, qui risquent d'en imposer pour une urgence abdominale. Le contexte général est souvent sévère, et leur pronostic péjoratif.

Ces localisations douloureuses peuvent survenir isolément, s'associer simultanément, ou se multiplier en véritables poussées. Parallèlement, l'hémolyse s'accroît, l'ictère acholurique apparaît ou se majore, l'anémie s'aggrave, ce qui favorise l'apparition d'autres accès. Quand la poussée se prolonge, il arrive que la leucocytose et la polynucléose fassent place à une leuco-granulopénie, attribuée à "l'épuisement médullaire." La mort peut survenir pendant ces poussées de déglobulisation, ou rapidement au cours d'un accès de douleurs viscérales ; la mort subite est possible.

Toutes les affections intercurrentes peuvent déclencher ces poussées, mais les plus redoutables sont celles qui s'accompagnent d'une désaturation de l'oxyhémoglobine, telles les pneumopathies aiguës.

Toute prédisposition à ces affections aggrave considérablement le pronostic de l'homoglobinopathie.

Il faut compter avec tous les facteurs qui peuvent affaiblir le terrain général, d'abord avec les autres causes de déglobulisation : les parasitoses, très fréquentes, peuvent servir d'exemple ; elles rendent plus difficile l'interprétation des examens hématologiques ; leur dépistage et leur traitement doivent être systématiques * Une hypersensibilité aux intoxications est possible. La grossesse et les avortements peuvent déclencher des poussées.

Chez Monsieur KO... l'habitus physique est sensiblement normal. ** Quoique mince il n'est pas hypotrophique ; un oeil averti remarque la longueur de ses membres. Il est célibataire, sans enfant, mais n'a aucun stigmate d'hypogonadisme.

Seule, une impotence douloureuse progressive de la hanche gauche a caractérisé le début clinique, très tardif, à 22 ans. Aucune crise douloureuse ostéoarticulaire ou viscérale n'a pu être retrouvée dans les antécédents ; mais aucune prédisposition, en particulier aucune infection de la sphère O.R.L., aucune sclérose pulmonaire, n'était présente pour les favoriser ; il n'avait d'ailleurs jamais été malade.

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE :

L'anémie de la thalasso drépanocytose est souvent franche, autour de 3 millions. Elle associe un taux de falciformation assez élevé, -(le plus souvent voisin de 90%)-, aux stigmates de la thalassémie ***. L'aniso-poikilocytose est indiscutable, avec un taux important de cellules cibles (10 à 20%) ; la microcytose est de règle et il est très rare qu'une macrocytose la remplace ; (50), (43), l'hypochromie est confirmée par la chute de la valeur globulaire, et par une diminution de la charge et de la concentration en hémoglobine des hématies ; l'augmentation et l'étalement de la résistance globulaire sont nets, mais moindres que dans la thalassémie hétérozygote.

Parmi ces symptômes, Monsieur KO... a un taux de falciformation élevé (à 90%). Dans la série thalassémique nous pouvons affirmer l'aniso-poikilocytose modérée mais nette, et la présence de cellules cibles en quantité importante ; par contre, la valeur globulaire n'est qu'à 0,90. Nous regrettons l'absence des chiffres que des examens plus précis auraient apportés. ****

* Le paludisme, cependant, serait moins grave chez les drépanocytaires et il pourrait avoir joué un rôle dans la localisation géographique de la drépanocytose.

** Il semble qu'on n'ait jamais signalé aucun élément mongoloïde dans le faciès des noirs atteints de thalasso-drépanocytose ; chez les blancs, SILVESTRONI et BIANCO insistent sur leur discrétion.

*** Aucun n'est spécifique et certains peuvent se rencontrer, mais à un degré bien moindre, dans la simple drépanocytose.

**** De même la résistance globulaire aurait été intéressante ; elle reste assez élevée même dans la Thalassémie des noirs.

Bien qu'une leucocytose à polynucléose soit souvent signalée, même en dehors des poussées, Monsieur KO... tend à être leucopénique ; mais son taux de granulocytes reste très normal.

KONEMAN(43) relate deux observations, où une macrocytose et des anomalies de maturation de la série rouge, lui ont suggéré une carence en acide folique.(106)

Nous avons revu nos étalements de moelle ; aucun trouble de maturation n'est identifiable, ni dans la série rouge ni dans la série blanche. En l'absence de splénomégalie, d'anémie, et de granulopénie, on ne saurait incriminer un hypersplénisme, ou une insuffisance médullaire quantitative engendrée par l'ostéosclérose. Peut-être ne s'agit-il que d'une coïncidence ?

Si l'anémie est absente chez Monsieur KO... l'hémolyse demeure infraclinique. Il n'a pas le moindre subictère, et dans une moelle riche, une érythroblastose modérée affirme sa discrétion.

Nous aurions aimé préciser, comme il est habituel dans les hémoglobinoses :

- l'élévation du taux des réticulocytes,
- hémosidérinurie, qui mieux que l'urobilinurie et l'augmentation de la stercobiline fécale, témoigne du siège intravasculaire et pathologique de l'hémolyse.
- la durée de vie des hématies, réduite à 40 ou 60 jours.
- le fer sérique qui est souvent augmenté, mais pas toujours. * .

Une hémosidérose diffuse, secondaire à l'hémolyse, ** est retrouvée dans certaines études anatomiques et en particulier dans des ponctions - biopsies hépatiques ; quelquefois l'aspect est celui d'une hémochromatose, lorsque des dépôts plus importants se joignent à de la fibrose. Ces lésions sont communes à toutes les hémoglobinopathies hémolytiques, et les cas d'hémochromatose secondaire, voire de cirrhose, semblent être ceux qui ont longtemps survécus grâce aux transfusions répétées. Toutefois, un aspect est très spécial aux drépanocytoses : c'est l'hémosidérose ponctuée, où les multiples flots d'hémosidérine correspondent à des micro-infarctus en résorption. Ces aspects ont été décrits au niveau du poumon avec une image radiologique de miliaire (107). Nous pensons

* Il est fréquemment noté normal dans les cas de Thalasso Drépanocytose africaine .

Les quelques taux de cuprémie que nous avons rencontrés dans la littérature étaient normaux.

** Par contre, Charmot suspecte une augmentation de l'absorption duodénale du fer dans des observations de Drépanocytose (30).

que le petit îlot d'hémossidérose retrouvé par la coloration de PEARLS dans la capsule articulaire de hanche de Monsieur KO..., était de cet ordre (voir planche).

La Splénomégalie :

Monsieur KO... n'a pas d'hépatomégalie ni même de splénomégalie. Or, dans le cadre des siklémies, l'existence d'une rate volumineuse est volontiers l'apanage de la thalasso-drépanocytose. Mieux, dans les études familiales de STIJNS et de CHARLES au Congo (139) dans la race noire, aucun des porteurs de la thalassémie mineure africaine n'avait de splénomégalie, * , mais elle existait chez les deux enfants atteints de thalasso-drépanocytose.

L'involution, responsable de la fréquente microsplénie des drépanocytaires, est ici plus rare et beaucoup plus tardive. Peut-on l'incriminer chez Monsieur KO... qui n'a jamais eu d'accès douloureux de l'hypocondre gauche ? Peut-on l'attribuer, chez lui, à des infarctus minimes, multiples, et infracliniques ? Nous le pensons puisqu'il semble bien coutumier de ce genre de lésions ; mais nous n'avons pas recherché radiologiquement la densification de l'ombre splénique, due aux nodules de GANDY GAMNA. ** .

Il existe au reste, d'autres observations de thalasso-drépanocytose authentiques sans splénomégalie.

La peau :

Monsieur KO... n'avait pas d'ulcère de jambe ; classiquement ces troubles trophiques correspondent à la nécrose d'une zone cutanée médiocrement vascularisée, en regard des malléoles ; ils sont communs à toutes les anémies hémolytiques génotypiques.

LIEVRE (82) a remarqué chez un blanc d'Afrique du nord, une accentuation de la pigmentation raciale.

Les adénopathies et l'éosinophilie :

Une polyadénopathie modérée, indolente, et ferme, à été décrite dans la thalasso-drépanocytose. (82) (131)

Nous serions tentés d'en rapprocher l'adénopathie inguinale

* BRUMPT souligne l'absence de rate dans la "pseudo thalassémie des Africains".

** Ils sont anatomiquement constitués de fibres élastiques ayant l'aspect de tiges "de bambou", et de fibres conjonctives ; leur masse scléreuse englobe des dépôts d'Hémossidérine, et se calcifie.

droite de Monsieur KO... Mais la calcification inguinale gauche, l'eosinophilie autour de 10 %, (et peut-être la vitesse de sédimentation un peu accélérée) - suggèrent qu'une filariose a pu être méconnue. *).

ATTEINTES DIVERSES

Hormis les lésions osseuses et l'hématurie microscopique, le reste de l'examen de Monsieur KO... est négatif; il n'est cependant aucun système qui ne puisse être touché dans cette affection.

Le coeur :

Sur la radio du thorax, l'élargissement de la silhouette cardiaque est si fréquent, ** que son association à des modifications de la trame costale est considérée, en pays d'endémie, comme très évocatrice de drépanocytose. Elle peut s'accompagner, à l'électrocardiogramme, d'un allongement de l'espace P R et d'altérations du segment S T et de l'onde T. On incrimine dans sa pathogénie l'augmentation du débit cardiaque due à l'anémie; mais dans les formes graves, une insuffisance cardiaque peut apparaître. Des infarctus pulmonaires multiples engendrent parfois un coeur pulmonaire chronique. Il semble exceptionnel que des cas d'infarctus du myocarde soient rapportés ; sont ils vraiment très rares, ou sont ils la cause trop fréquente d'une mort rapide ?

L'arbre respiratoire :

Les affections pulmonaires sont extrêmement fréquentes aux cours des drépanocytoses.(9)(23)

Certaines ont une pathogénie évidente : la thrombose.

- qu'il s'agisse des infarctus pulmonaires, fréquents
- des exceptionnelles embolies graisseuses, consécutives aux infarctus osseux (147)
- ou d'une sclérose pulmonaire chronique, créée ou aggravée par des infarctus multiples.

Mais il faut compter encore avec le grand nombre des foyers infectieux atteignant les poumons, les bronches, La sphère ORL., et avec une augmentation de fréquence de la tuberculose. A propos de leur pathogénie, on envisage les rôles :

* KONEMAN relate un cas de thalasso drépanocytose avec eosinophilie (43); elle lui a semblé d'origine parasitaire. Mais une éosinophilie modérée a été signalée dans d'autres observations (36 bis).

** 90 % des cas de drépanocytose.

- de la surinfection des thromboses
- de l'affaiblissement du terrain provoqué par l'anémie chronique,
- d'une carence immunologique, en rapport peut-être avec l'involution splénique. (*).
- L'hypothèse d'une prédisposition génotypique aux affections des voies aériennes, -héritée conjointement à la tare hématologique -, est actuellement abandonnée.

L'appareil digestif : la fréquence des infarctus spléniques vaut qu'on les rappelle : ils sont responsables d'accès parfois violents de douleurs de l'hypocondre gauche.

Une hépatomégalie modérée est commune. La ponction biopsie peut montrer une hémosidérose extra et intracellulaire, plus dense dans les cellules de KUPFFER que dans les cellules nobles ; des thrombii obstruent les canalicules biliaires. (28).

Des cas de lithiase vésiculaire pigmentaire ont été décrits.

Certains accès de douleurs abdominales, souvent diffuses, s'accompagnent de météorisme, d'arrêt du transit, d'images radiologiques d'iléus où les distensions gazeuses du grêle et du colon contrastent avec l'absence ou la discrétion des niveaux liquides. Une douleur et une défense localisées, parfois même un état de choc, peuvent être encore plus embarrassants. En dehors des cas où l'indication opératoire paraît absolue, ces accidents invitent à la temporisation : tout geste opératoire comporte de grands risques, alors que le traitement médical symptomatique attentif permet d'espérer la résolution des troubles, et compense l'hémolyse.

Ces faits correspondent sans doute à de petits infarctus mésentériques ou péritoneaux. Des atteintes pancréatiques ont été supposées ; nous n'avons aucune notion sur leur fréquence. Mais des drames abdominaux suivis de mort rapide ont été décrits : Certains, qui se sont accompagnés d'hémorragies digestives, semblent dus à des infarctus mésentériques plus étendus.

L'appareil génito urinaire : (123).

Des accès de douleurs lombaires traduisent les infarctus rénaux ; l'hématurie les accompagne.

* Le rôle de la rate dans les phénomènes immunitaires a été étudié récemment par HORAN. M. au 9e Congrès de la Société Internationale d'Hématologie (1962).

Mais elle survient parfois sans aucune douleur, et ces grandes hématuries rénales isolées peuvent être abondantes au point de mettre en jeu le pronostic vital et d'imposer la néphrectomie (15) ; il est des cas où l'examen anatomique n'a retrouvé aucune lésion (67). Fait curieux, ces manifestations bruyantes, paraissent beaucoup plus fréquentes à gauche.

Le rein du drépanocytaire s'avèrerait inapte à concentrer l'urine au cours de la restriction hydrique, alors même que les autres épreuves fonctionnelles sont normales (36 bis).

Mais la multitude des infarctus minimes peut aboutir à l'insuffisance rénale. L'hématurie microscopique est leur témoin fidèle. L'étude anatomique retrouve leurs multiples flots de "sclérose focale" (101). Elle peut révéler une hémosidérose intra et extra cellulaire.

Si la tension artérielle et l'urée de Monsieur KO... sont encore normales, l'hématurie microscopique, signalée dans son culot urinaire, est l'indice de thromboses infracliniques.

Le priapisme a pu révéler l'hémoglobinoïse.

L'hypogonadisme s'accompagne parfois d'une hypotrophie des organes génitaux externes, des testicules, ou d'une cryptorchidie.

Le système nerveux :

Les manifestations neurologiques sont plus rares, que leur diversité le suggère. (122) (28).

Ce sont des éléments de mauvais pronostic .

Certains accès brutaux de paralysie, de douleurs systématisées, de troubles sensoriels, d'aphasie, sont sans doute dus à des thromboses ; il en est de même des comas et des morts subites.

D'autres accidents, plus chroniques, paraissent ressortir des syndromes neurohémolytiques. Ils sont très variés. (109) (47).

il s'agit :

- de symptômes de myélite ou de sclérose combinée de la moelle,
- de syndromes extra-pyramidaux,
- d'épilepsie même, dont la coïncidence a été plusieurs fois signalée (50) (144).

- une arriération psychique, en général discrète, serait fréquemment rencontrée (30) ;
- l'électro encéphalogramme est très souvent perturbé de façon diffuse.(30).

Dans la genèse de ces syndromes on a discuté : (28) (30)

- l'effet des accidents vasculaires multiples, (et une sclérose vasculaire a été remarquée au fond d'oeil) ;
- le rôle de l'hémodisdérose nerveuse, (ce qui ne permet pas d'expliquer que ces états puissent parfois régresser) ;
- l'existence d'une perturbation dans la synthèse de groupements qui constitueront la myéline ; des éléments de structure chimique analogue entrent dans la composition de l'hémoglobine, et la même tare pourrait perturber les deux synthèses à l'échelon des précurseurs.

Les liquides de ponction lombaire se sont avérés normaux, en dehors des cas de méningites ; ceux-ci paraissent beaucoup plus fréquents parmi les drépanocytaires.

Etude des Lésions ostéo-articulaires

Aux côtés de ces diverses atteintes viscérales, les lésions ostéo-articulaires sont fréquentes ; mais la plupart sont l'expression de la tare sicklémique, et ont été étudiées en détail, par de nombreux auteurs, dans le cadre de la seule drépanocytose.

Dans ces publications, les observations de thalasso-drépanocytose, assez rares, sont restées mêlées aux hémoglobinoses S/C, S/D etc..., dans le chapitre particulier aux "Drépanocytoses hétérozygotes". On comprend qu'elles aient bénéficié des excellentes études analytiques communes, mais qu'à leur égard les notions statistiques soient encore incertaines et discutées.

Celles-ci le furent assez longtemps dans le cadre même de la drépanocytose :

- Il sembla tout d'abord qu'aucun parallélisme n'existât, entre l'importance des lésions osseuses et celle de l'anémie.
- que la durée de cette dernière importât plus que sa sévérité.
- Certains soutenaient que dans la thalasso-drépanocytose, ces lésions étaient très inconstantes, souvent discrètes et minimales (50) (131),
- d'autres les considéraient présentes dans 90 à 100 % des cas, fréquence commune à tous les états hétérozygotes à double tare (136) (137).

En fait, toutes ces statistiques étaient incomplètes et partielles à plusieurs points de vue :

- Des études furent faites sur la race blanche, d'autres dans la race noire.
- Certaines, en milieu pédiatrique, ne pouvaient considérer que les enfants; d'autres majoraient l'importance des lésions de l'adulte.

- Le squelette n'était pas toujours étudié entièrement.
- Enfin, les cas qui échappaient à toute systématisation étaient si flagrants, que les relations n'apparaissaient que difficilement.

En définitive :

- Il semble que les lésions osseuses soient moins sévères et plus tardives, dans les drépanocytoses hétérozygotes à double tare (38);
- mais plus que la durée de l'anémie, c'est l'allongement de la survie qui multiplie leur fréquence dans les formes prolongées où la déglobulisation reste longtemps discrète.
- L'importance des lésions osseuses paraît bien grossièrement parallèle à la gravité de l'anémie : lorsque CHARMOT (29) classa les atteintes squelettiques de ses malades, en sévères, moyennes, et minimes, et en fit autant pour leurs troubles hématologiques, la concordance des groupes parut indiscutable malgré les cas aberrants.
- Ceux-ci peuvent être dus au fait que l'anémie ne conditionne pas au même titre toutes les lésions osseuses.

Ces lésions peuvent être regroupées selon leurs diverses pathogénies. Cette classification s'est dégagée au fur et à mesure des récentes études, et dans les thèses de LE GUEN (76) et de DESBIOLLES (38). C'est elle que nous suivrons en essayant de la préciser encore.

Les Lésions d'Ostéoporose

Description :

Les lésions du crâne, les premières décrites, sont loin d'être les plus fréquentes *.

Elles consistent, au minimum, en un amincissement des deux tables osseuses; radiologiquement, si quelquefois la table interne n'en est que plus visible, la table externe se devine à peine, et s'efface complètement par endroits. Une ostéoporose granitée, et son image d'os en pierre ponce, peut compléter cet aspect courant.

Un épaississement des os de la voûte et un élargissement du diploë témoignent de lésions plus accentuées; ils sont maxima sur la ligne médiane, prédominant sur les pariétaux, peuvent atteindre le frontal et l'occipital mais s'atténuent latéralement au fur et à mesure qu'on approche de la base.

* On les retrouve dans 40 à 70% des cas de drépanocytose selon les statistiques (38).

Quant à l'aspect caractéristique "en poil de brosse", il est exceptionnel, et beaucoup moins fréquent que dans la maladie de COOLEY. C'est une fine striation qui se détache perpendiculairement à la table interne, pour se perdre vers la table externe effacée. Cet aspect peut s'étendre à toute la voûte, ou rester localisé au sommet qui est sa région d'élection.

Le massif facial est réputé pour n'être pas atteint.

Mais le maxillaire inférieur, très sensible aux perturbations de l'ostéogénèse comme aux agressions toxiques,* s'avère la pierre de touche de l'ostéoporose (113) (117) : Entre les racines de deux dents successives, les mailles de la trame de l'os alvéolaire s'élargissent et deviennent moins nombreuses; les travées se disposent horizontalement, en échelle, ou même disparaissent; celles qui demeurent sont par contre très nettes, comme densifiées mais à peine épaissies, telle la lame osseuse péri-alvéolaire qui est toujours intégralement respectée. Lorsqu'elle est plus importante, cette ostéoporose s'étend en plages claires au corps du maxillaire.

Ces lésions sont fréquentes; mais elles ne sont pas spécifiques de l'ostéoporose des hémoglobinopathies.

L'atteinte des vertèbres n'est pas rare :

Les bords des plateaux, très nets, cernent une vertèbre claire, à trabéculatation trop apparente. Le point capital est une diminution de la hauteur du corps vertébral, accompagnée d'un élargissement des diamètres antéro-postérieur et frontal; le rapport hauteur/largeur, normalement de $1/1,7$ peut décroître jusqu'à $1/2,8$; les disques font saillies dans les corps adjacents qui deviennent biconcaves (34) (38). Ces lésions atteignent toujours plusieurs vertèbres, prédominant sur les dernières lombaires, et décroissent en s'élevant sur la colonne.

Les os courts des extrémités ont un aspect porotique : les corticales des petits futs sont amincies à la faveur de l'espace clair médullaire.

Au niveau des os plats, l'ostéoporose se remarque encore fréquemment, elle atteint les clavicules, les côtes, les omoplates, le bassin.

Dans les os longs, elle est beaucoup plus rare, et s'accompagne d'un amincissement de la corticale, d'un élargissement du canal médullaire, et d'un aspect clair de l'os qui prédomine cependant sur les épiphyses. Les canaux nourriciers sont nettement visibles.

* Dans la nécrose phosphorée par exemple.

Etude de détail : Si l'on examine de près cette ostéoporose, on constate que les mailles de la trabéculatation sont régulières, moins nombreuses certes, mais plus denses et même légèrement plus épaisses que normalement; l'ensemble prend un aspect d'ostéoporose "solide".

Au reste, les fractures spontanées sont tout-à-fait exceptionnelles. Quatre cas seulement ont été publiés; * leur consolidation fut parfaite. Un tassement vertébral a été signalé (60).

L'évolution des Lésions d'Ostéoporose :

Est difficile à préciser .

Elle débiterait chez l'enfant, en prédominant aux extrémités des membres. Le pronostic de l'hémoglobinoïse paraît d'autant plus sévère, qu'elle est plus précoce, intense, et étendue. Certains ont pensé qu'elle atteignait le jeune et pouvait s'atténuer avec le temps (38); il semblerait plutôt qu'elle s'intrique à l'ostéosclérose, quand l'adolescent survit. (149) (155). Mais la date de son début influe probablement sur sa répartition : elle prédomine toujours dans les os les plus vascularisés, c'est-à-dire les plus hémopoïétiques, compte-tenu de l'âge du sujet observé.

La localisation maxillaire est la plus fréquente ** chez l'adolescent et l'adulte. Elle peut exister seule, mais elle s'associe toujours aux autres manifestations osseuses son importance est assez parallèle à la gravité de l'atteinte du squelette (113) (117).

Pathogénie : Ces lésions d'ostéoporose sont communes à toutes les anémies hémolytiques héréditaires (104). Plus précoces et plus importantes dans la drépanocytose homozygote, (76) elles atteignent leur paroxysme dans la maladie de COOLEY; ceci paraît indiquer qu'elles sont d'autant plus accentuées que l'anémie est plus sévère, et les fit attribuer à l'"expansion" de la moelle rouge, dont l'hyperplasie tend à compenser l'hémolyse.

Cette hypothèse a reçu deux objections :

On s'est étonné de l'absence d'ostéoporose dans près de 50 % des cas de drépanocytose. Encore eût-il fallu chercher ses lésions les plus fines : l'atteinte de l'os alvéolaire fut retrouvée 18 fois dans 22 cas par PROWLER (113); au reste il est certain qu'une ostéoporose minime peut exister sans traduction radiologique.

Le parallélisme entre son importance et la gravité de l'anémie, fréquemment pris en défaut, fut nié par beaucoup d'auteurs. Mais la qualité de la réponse médullaire varie avec les individus, et l'expansion, l'hémolyse, et l'anémie ne

* Sur l'ensemble des drépanocytoses (76).

** Il est vrai que cet os très accessible permet une étude particulièrement fine de la trabéculatation.

sont pas toujours proportionnelles; un taux normal de globules rouges correspond à une destruction discrète comme à une compensation importante. Enfin, les modifications osseuses sont lentes et la formule sanguine labile. Il ne peut exister entre leurs gravités qu'une correspondance à l'échelle statistique; elle paraît probable.

L'étude anatomique a confirmé cette pathogénie : elle retrouve l'hyperplasie médullaire non seulement dans les territoires hématopoïétiques, mais au sein des lésions d'ostéoporose : au niveau du crâne, où l'amincissement des tables osseuses laisse transparaître la couleur rouge de la moelle, dans les diaphyses des os longs, habituellement comblées de moelle fibreuse, et jusque dans les canaux de Havers, dont la lumière est élargie; cet envahissement de la corticale peut s'étendre jusqu'au périoste (54).

Il ne semble pas qu'on ait envisagé dans la drépanocytose, le rôle que pourrait avoir l'hémochromatose dans la genèse de l'ostéoporose par l'intermédiaire de l'hypogonadisme. Cette relation a été étudiée par le Professeur DELBARE dans les cirrhoses bronzees (36)*

Comparaison:

Les radiographies de Monsieur KO... montrent des lésions d'ostéoporose peu marquées, mais certaines, dans le maxillaire inférieur et l'os alvéolaire, dans les fosses sous épineuses des omoplates, aux pieds, aux mains, et aux vertèbres, dont les trois dernières lombaires sont biconcaves. La sclérose des os longs aurait-elle chassé l'ostéoporose vers les os courts ? Les faits sont peut-être un peu différents : le vieillissement osseux a fait ici son oeuvre, parce que l'hyperplasie médullaire est restée modérée. Lorsqu'elle est très accentuée, l'ostéoporose persiste et l'ostéosclérose s'imbrique à elle : la trabéculatation, également clairsemée, est plus anarchique, irrégulière, grossière et zébrée de larges travées épaissies (155); cet aspect n'est pas celui de nos radiographies. Le parallélisme semble exister, chez Monsieur KO..., entre une hémolyse infraclinique et une ostéoporose modérée. Celle-ci a pu débiter ou se majorer tardivement; elle prédomine dans les os courts ou plats, encore hématopoïétiques.

* Bien qu'il soit exclu qu'elle rende compte des lésions ostéoporotiques des hémoglobinopathies, il serait intéressant de rechercher si cette pathogénie ne s'associe pas, (comme facteur adjuvant), à l'hyperplasie médullaire dans certaines formes prolongées accompagnées d'hypogonadisme. Le métabolisme calcique de Monsieur KO... ne l'évoquait pas, mais il ne semblait pas avoir d'insuffisance hormonale.

Les Infarctus

Description :

. Le syndrome clinique typique de l'infarctus est un accès violent de douleurs osseuses, accompagné localement d'impotence, et d'une tension rouge, chaude, et douloureuse des parties molles. Si la fièvre s'allume, il n'est pas toujours possible d'éliminer une ostéomyélite; le diagnostic tient compte en faveur de l'infarctus, d'un état général moins altéré, de l'absence de frisson, et surtout de la vitesse de sédimentation lorsqu'elle est normale, voire abaissée; le traitement anti-infectieux est en règle prescrit, mais on assiste à la régression rapide de tous les signes en quelques jours, même en l'absence d'antibiotiques. Dans les formes atténuées la douleur est solitaire, sans manifestation locale, parfois sans impotence. Des formes indolentes ont été découvertes sur des radiographies.

Les diverses images radiologiques correspondent aux remaniements anatomiques successifs et plus ou moins complets de l'infarctus, que les clichés peuvent suivre pas à pas :

Les premiers jours l'aspect de l'os reste normal.

La géode et le séquestre, qui dessinent la nécrose, n'apparaissent guère avant la deuxième ou troisième semaine; la réaction périostée reste souvent modérée.

Quand la nécrose est nettoyée, et remplacée par un bourgeon charnu, la radio montre une tache claire, régulière; cette géode se calcifie légèrement sur ses bords et s'entoure sur le cliché d'un liseré opaque.

Quelquefois le bourgeon charnu se calcifie, mais souvent inégalement et à sa périphérie; son image est l'opacité dense, festonnée, caractéristique de l'infarctus osseux.

Si la calcification est totale, une simple tache témoigne de cette cicatrice.

Enfin, le bourgeon peut s'ossifier; c'est véritablement la "restitutio ad integrum". Après quelques années, l'image osseuse est redevenue normale. Cette évolution, qui est surtout fréquente chez l'enfant, fut même observée sur une diaphyse péronnière entièrement séquestrée (24).

Quelques formes cliniques méritent d'être décrites selon la fréquence, l'importance, et la localisation de ces lésions, bien que toutes puissent atteindre n'importe quel os :

La séquestration entière de la diaphyse d'un os long ou d'une vertèbre (53) est exceptionnelle ; cette nécrose totale est surtout le fait des petits os des pieds et des mains. De grandes séquestrations segmentaires s'observent parfois sur les os longs.

La réaction périostée est quelquefois importante; elle aboutit dans un cas à l'équarrissement de l'os. (53).

Les géodes se rencontrent partout, mais avec prédilection dans les petits os, les vertèbres et le crâne, où elles simulent le myelome. Elles peuvent être remplacées dans ces mêmes localisations par des opacités arrondies : les vertèbres en particulier prennent un aspect tacheté caractéristique (76) (42); on les remarque aussi sur le maxillaire inférieur.

Quand le cartilage de conjugaison est intéressé, la cicatrisation, volontiers irrégulière, entraîne des troubles de la croissance. Elle est plus rapide à la périphérie, et l'os prend un aspect rhomboïde ; cette éventualité n'est pas rare au niveau des mains.

L'atteinte des épiphyses est très particulières. (76). *

Celle de la tête fémorale est la plus fréquente et revêt plusieurs aspects : Dans l'adolescence, celui de la maladie de LEGG - PERTHES - CALVE ** ; chez l'adulte, celle des formes cliniques et radiologiques de la nécrose aseptique idiopathique. Les images radiographiques succèdent rarement à un épisode douloureux brutal, dans des délais très variables de trois semaines à quatre mois. (38) Par contre, elles précèdent parfois de longue date la première douleur.

La nécrose de la tête humérale, n'est pas rare ***

L'ostéochondrite disséquante du genou ou du coude est beaucoup plus exceptionnelle, et peut engendrer un corps étranger articulaire.

* Elle surviendrait dans 20 % environ des drépanocytoses tout en étant un peu plus fréquente chez les doubles hétérozygotes.

** L'évolution des images radiologiques est identique. Les nuances, (col court et trapu, l'atteinte de toute l'épiphyse et de la métaphyse), qu'on pensait spécifiques de la maladie de LEGG PERTHES CALVE idiopathique, peuvent se rencontrer dans la Drépanocytose (38). Mais cette affection serait rare dans la race noire en dehors de la sicklémie (53).

*** Dans les statistiques, on compte environ quatre nécroses de la hanche pour une de l'épaule (76) (38).

Toutes ces localisations peuvent se compliquer d'épanchements articulaires sérofibreux et hémorragiques à la période aiguë, et d'arthrose secondaire dans des délais très variables : les douleurs, l'impotence, et généralement l'ankylose, accompagnent ces atteintes articulaires complexes, qui, à la hanche, ont pu aller jusqu'à la dislocation. (53).

Modalités évolutives des lésions de nécrose

Il est difficile d'apprécier la fréquence exacte des infarctus osseux. Certains échappent au recensement :

- qu'ils soient indolores,
- qu'ils soient minimes et restent sans traduction radiologique,
- ou que les clichés de contrôle ne soient pas faits dans les délais optima, ce qui est fréquent.
- de plus, des infarctus anciens peuvent être déjà guéris sans séquelles.

A l'inverse, on risque d'attribuer abusivement à l'os, des signes locaux en rapport avec un infarctus des parties molles adjacentes. On comprend que la discordance entre les signes cliniques, francs, et les signes radiologiques, inconstants, ait été soulignée.

On pourrait penser que ces thromboses surviennent sans aucun ordre. Les faits prouvent que cette anarchie n'est pas absolue ; les infarctus sont très fréquents dans la première enfance, et revêtent quelques caractères très particuliers qui n'ont pas reçu d'explication :

- il sont très souvent distaux, en atteignant les petits os des mains et des pieds.
- ils sont fréquemment multiples, d'emblée, ou au cours des accès successifs ; leurs localisations sont volontiers grossièrement symétriques.

Telles sont les atteintes courantes des deux mains, des deux pieds, voire des quatre ensemble dans le "Hand-Foot-syndrome" (24). A titre exceptionnel des lésions des deux omoplates ont été publiées (24).

Ces nécroses, partielles ou totales, guérissent assez souvent sans séquelles. Mais cette symptomatologie typique disparaît dans la deuxième enfance.

Les nécroses de type LEGG PERTHES CALVE sont spéciales à l'adolescent, et partagent le pronostic évolutif de la maladie idiopathique.

* Sa fréquence atteindrait 17 % des cas.

Les nécroses capitales sont l'apanage de l'adulte. Elles sont parfois multiples et en règle symétriques * .

Les aspects géodiques, et surtout ponctués, des os courts et plats, paraissent plus fréquents chez l'adulte.

Pathogénie:

Si l'on peut difficilement rapporter tous les accès douloureux apparemment ostéoarticulaires à d'authentiques infarctus osseux, il est certain que tous sont dus aux thromboses, provoquées par la falsification intravasculaire des hématies : ils sont l'apanage exclusif des drépanocytoses. Ces thromboses accroissent la stase et l'hémolyse, qui les favorisent à leur tour ; ceci rend compte de la multiplicité des lésions et de la succession des accès. Des réflexes vaso-moteurs pourraient expliquer la symétrie des atteintes ; mais leur répartition, et leur expression variable selon l'âge, restent mystérieuses.

Comparaison:

On ne saurait présumer des infarctus qui ont pu survenir chez Monsieur KO... dans l'enfance, puisqu'ils peuvent n'avoir laissé aucune trace ; l'absence totale d'accès douloureux les rend assez improbables. En dehors de l'épaule et de la hanche gauche, aucune image certaine d'infarctus n'est visible sur le squelette. La géode vertébrale et le corps étranger du genou son discutables, en l'absence des clichés de profils, et de blocage ; au reste il s'agirait de lésions isolées et très modestes.

Les nécroses capitales (pl. IV et VI) se sont constituées à bas bruit , en dehors de tout début brutal ne seraient-elles pas dues à l'association de thromboses minimales multiples dans ces territoires parcimonieusement vascularisés ?

Il est vraisemblable que Monsieur KO... n'a jamais souffert que de sa coxarthrose secondaire, qui a pu débiter plusieurs années après la nécrose (127). Le changement de climat et de mode de vie, le choix d'un nouveau métier particulièrement pénible, sont sans doute responsables de l'aggravation fonctionnelle qui a motivé la consultation.

Par contre, la nécrose scapulaire est restée strictement muette.

* LE GUEN (76) retrouve parmi 36 malades atteints de nécroses capitales,

7 fois, une double atteinte fémorale,

2 fois, une double atteinte humérale, et sur ces 9 sujets

5 ont une troisième nécrose capitale

Les Ostéomyélites

Description;

elles débutent avec la brutalité, la douleur, les signes locaux, habituels aux infarctus osseux ; des frissons, un habitus infectieux, une fièvre trop élevée, une vitesse de sédimentation accélérée, retiennent souvent l'attention. Si le malade ne recevait pas d'antibiotiques, la persistance des signes locaux et généraux donnerait l'alarme. Ces ostéomyélites ont cependant une physionomie particulière : les atteintes multiples, d'emblée ou successivement, sont fréquentes, (*) et volontiers bilatérales, symétriques, et distales ; très souvent, le germe retrouvé dans l'hémoculture ou dans l'abcès osseux est un salmonelle ; (26 fois dans une statistique, contre cinq pour le staphylocoque) (24).

Trop fréquemment, une poussée grave de déglobulisation accompagne ces atteintes et met en jeu le pronostic vital.

Régulièrement surveillée, en immobilisation et sous antibiotiques, l'évolution locale est habituellement favorable ; ses éventualités sont les mêmes que dans l'ostéomyélite commune, et détectées sur les images radiologiques.

L'hyperclarté, la réaction périostée, peuvent apparaître vers le 10 ème jour, quand la nécrose se confirme ; la géode et le séquestre deviennent évidents vers la troisième semaine. WIGH (152) a remarqué qu'un aspect de fissuration longitudinale de la corticale accompagnait la réaction du périoste, dans des cas d'ostéomyélite à salmonelles. (24).

A coté des atteintes strictement osseuses, il faut ranger les arthrites suppurées, qui sont le plus souvent des ostéoarthrites, secondaires à une atteinte épiphysaire. Des coxites à salmonelles ont été décrites ; une augmentation de la fréquence des coxalgies a été signalée. (101).

* Dans 65 % des cas environ (76).

Pathogénie : Ces ostéomyélites surviennent à tout âge, mais sont plus fréquentes chez l'enfant.

La multiplicité des atteintes (*), leur répartition distale et symétrique, sont des caractères peu habituels qu'elles partagent avec les infarctus : ces ostéomyélites sont des thromboses infectées.

Mais la fréquence des salmonelles dans les cultures, également surprenante, a suscité des remarques (24) (76) :

Ces germes pullulent dans l'intestin, où des infarctus minimes peuvent favoriser leur passage dans la circulation ;

Ils sont peu pathogènes, et capables de demeurer latents dans certains tissus.

Leur passage fréquent à la virulence est sans doute favorisé par le terrain général déficient de l'anémique.

On comprend que les ostéomyélites soient très fréquentes en Afrique : les parasitoses, très répandues, favorisent les effractions intestinales, et s'allient à la sous-alimentation pour affaiblir le terrain général ; mais, proportionnellement, les atteintes sont à peine plus nombreuses chez les drépanocytaires que dans le reste de la population. Par contre, en Amérique, où le taux est bien moindre dans chaque catégories, les ostéomyélites sont cent fois plus fréquentes chez les drépanocytaires ; et les statistiques opposent l'accroissement considérable des formes à salmonelles, à l'augmentation modérée des staphylococcies (24).

En tenant compte de tous ces éléments, trois processus pathogéniques peuvent être envisagés :

- que l'infarctus se produise sur le gîte d'un germe latent qui l'infecte ;
- que l'infarctus se surinfecte à l'occasion d'une bactériémie provoquée par une localisation intestinale concommittante,
- ou que cette bactériémie favorise une thrombose au niveau de l'os, et engendre du même coup infarctus et ostéomyélite,

Tout à tour, chaque éventualité peut être en cause.

Comparaison :

L'élimination partielle de la phalange de Monsieur KO..., au cours d'un "panaris" survenu spontanément, correspond vraisemblablement à une ostéomyélite distale ; elle ne fut pas bilatérale (pl VI).

* Les formes multiples sont très rares dans les ostéomyélites communes.

Les Troubles du développement

Pathogénie : l'existence d'une ostéoporose et la survenue d'infarctus, expliquent que des troubles morphologiques surviennent au cours du développement du squelette. Certains, non pas tous, sont communs à plusieurs anémies hémolytiques héréditaires ; leur importance est très variable d'une hémopathie à l'autre et dans chacune selon les sujets ; s'ils sont moins fréquents dans les formes associées des drépanocytoses, ils n'en sont pas exclus (38).

Plusieurs anomalies, difficiles à justifier, ont fait envisager l'existence d'un facteur génétique dysmorphique, conjoint à la tare sanguine ; cette hypothèse est actuellement abandonnée (29). D'autres auteurs ont pensé que des produits de l'hémolyse influeraient sur la morphologie osseuse, tout en stimulant l'hématopoïèse. (104).

Description : Cet habitus osseux est toujours très discret chez le thalasso-drépanocytaire, et comprend éventuellement :

Dans la région céphalique,

- la saillie des bosses pariétales et d'une bosse frontale médiane ;
- une dolicocéphalie, qui contraste avec un massif facial étroit, où saille le maxillaire supérieur ;
- l'aspect turiforme du crâne, (qui est exceptionnellement ébauché) ;
- le défaut de pneumatisation des sinus frontaux, comprimés par l'hyperplasie médullaire ;
- la calcification des ligaments interclinoïdiens ;
- la convexobasie. (*) (76) (54).

* Elle est rare dans les drépanocytoses : nous n'avons retrouvé aucune mention d'empreinte basilaire.

La cyphose dorsale, compensée par une hyperlordose lombaire, est associée parfois à des rotations ou à de la scoliose.

La déformation des vertèbres, aplaties, élargies, et biconcaves, serait spécifique des drépanocytoses selon Melle DESBIOILLES, (38) et même, pour d'autres, des drépanocytoses homozygotes (53) Le fait qu'elle prédomine à la base de la colonne suggère bien qu'elle est due à l'ostéoporose (*) ; au reste elle est moindre sur les vertèbres où s'intrique l'ostéosclérose.(155). Dès lors pourquoi ne la retrouve-t-on pas dans la maladie de COOLEY ? Peut-être ces malades sont-ils trop jeunes et chétifs pour que cette déformation apparaisse ?

GOLDING (53) a constaté des troubles de croissance localisés sur un ischion et un pubis.

L'allongement des membres est vraisemblablement du au retard de soudure des cartilages de conjugaison et des points épiphysaires. La comparaison des diamètres des fûts osseux fait ressortir de plus grandes variations que chez les individus normaux (40).

Il ne semble jamais exister de renflement en massue de la région métaphysaire comme dans la maladie de COOLEY. (38) (53)

DIGGS a signalé des dystrophies osseuses d'origine neurologique.

Comparaison : Parmi ces anomalies nous avons retrouvé chez Monsieur KO...

- l'absence de pneumatisation des sinus frontaux,
- une calcification des ligaments interclinoïdiens,
- la longueur des os des membres,
- et bien qu'il soit sûrement hétérozygote, la déformation biconcave des trois dernières vertèbres lombaires.
- Quant à l'aspect proéminent et asymétrique de l'apophyse costiforme, remarqué à gauche sur D2, il n'a jamais été décrit, mais il est peut être subnormal, par contre, un élargissement en spatule de l'extrémité vertébrale des côtes, est parfois signalé dans la maladie de COOLEY (104).

* Dans un cas cependant l'anomalie siégeait sur la colonne cervicale (38).

L'Ostéosclérose

Elle est rarement l'objet d'une étude indépendante.

Description et Interprétation :

Elle ne s'accompagne d'aucun signe clinique ; c'est une découverte radiologique.

Elle prédomine sur les diaphyses des os longs, et épaissit considérablement leur corticale ; la densité de l'image osseuse s'accroît parallèlement, ce qui estompe la trabéculatation. L'épaississement et l'opacité sont inégaux aux différents étages d'un même os, mais sont toujours proportionnels ; le canal médullaire est réduit d'autant, et très irrégulièrement ; par endroits, son obturation peut être complète. Il n'existe aucun élargissement de l'os, dont la forme est parfaitement conservée. La région sous-périostée de la corticale reste la plus normale, sa limite externe est régulière (40).

En examinant en détail la trame, qui transparaît dans les régions les moins denses, on remarque que la trabéculatation est très grossière ; les travées sont trop opaques et d'épaisseur irrégulière ; beaucoup sont élargies. Ces lésions sont maxima à l'union de la moelle et de la corticale, qui prend là un aspect feuilleté, comme si elle s'était constituée de dépôts successifs, disjoints du reste de l'os. Quelques lamelles osseuses s'en détachent et se dirigent plus ou moins obliquement, parfois transversalement, dans la cavité médullaire ; exceptionnellement, elles se courbent en volutes (40). Cette ostéosclérose est très souvent moins pure, parce qu'elle s'associe à l'ostéoporose : la trabéculatation paraît encore plus grossière, les mailles s'élargissent en désordre, et leur densification est irrégulière (155).

L'ostéosclérose peut opacifier, par plages inégales, des épiphyses, les os plats, le crâne, le bassin et les vertèbres ; à titre exceptionnel, on l'a vu s'étendre à tout le squelette (29).

Dans l'évolution, c'est une lésion tardive ; elle se rencontre

chez l'adulte, et est absente chez l'enfant (40). Elle est l'apanage des formes prolongées qui ne sont pas les plus nombreuses. *

C'est parmi les formes les plus attardées qu'on a décrit, dans quelques cas, une ébauche d'ossification périostée (40).

Sa pathogénie a fait l'objet de multiples hypothèses (38) (76):

Certains ont pensé que la prolongation dans le temps de l'expansion médullaire et de l'ostéoporose, déclenchait des phénomènes réactionnels d'ossification condensants (53). ** Quelques uns ont invoqué la cicatrisation d'infarctus multiples, sans pouvoir expliquer sa large extension, inégale certes, mais continue (104) (6) (113). D'autres enfin, ont suggéré une origine vasculaire (101)(82).

Comparaison et Discussion

Chez Monsieur KO... l'ostéosclérose est très importante. Elle atteint les os longs des quatre membres, avec une nette prédominance proximale; elle déborde par plages sur les ceintures scapulaire et pelvienne, mais respecte les os courts. Radiologiquement tout au moins, elle paraît pure et non entachée d'ostéoporose. Son trait le plus saillant est sa répartition bilatérale et symétrique tout à fait étonnante, qui, à la première lecture des clichés, avait fait chercher son étiologie parmi les ostéopathies génotypiques.

De telles lésions ne nous paraissent pas pouvoir être expliquées par la persistance de "l'expansion" médullaire : en effet :

- La sclérose ne survient pas, et ne prédomine pas, aux endroits où l'ostéoporose est maxima, c'est-à-dire les os les plus hématopoïétiques à l'âge considéré. Ainsi chez Monsieur KO..., elle respecte les pieds, les mains, et même les vertèbres, seules régions où l'ostéoporose soit flagrante.

- On ne peut affirmer qu'elle ait chassé l'ostéoprose de ses anciens territoires : cette dernière n'est pas maxima sur les os longs, et s'étend jusque dans les corticales ostéoscléreuses si l'expansion médullaire est très forte, ce dont témoignent les études anatomiques (40). Dans notre cas, où l'hémolyse est discrète et bien compensée, la porose est modérée et la sclérose apparaît pure.

- L'ostéosclérose ne survient jamais chez le jeune, où les

* Elle semble fréquente dans ces formes ; mais les chiffres oscillant de 15 % à 50 % selon les auteurs sont trop variables pour être retenus.

** C'est le stade dit "de prolifération ostéoblastique avec surcharge calcique" (29).

lésions d'ostéoporose sont le plus accentuées; elle est tardive, ce qui implique qu'elle est l'apanage de formes prolongées, et a priori peu hémolytiques.

- Enfin,-argument de choix, - l'ostéosclérose est propre à la tare Drépanocytaire; elle ne se rencontre pas dans les autres anémies hémolytiques, qui offrent toute une gamme de lésions d'ostéoporose. Celles-ci sont particulièrement constantes dans la maladie de COOLEY, où la sclérose est absente des rares formes attardées.*

La théorie vasculaire paraît d'emblée plus satisfaisante.

Les thromboses sont bien la note spécifique de la Drépanocytose dans le cadre des anémies hémolytiques.

L'aspect radiologique de cette ostéosclérose rappelle étrangement celui de la maladie de PAJET, des lésions osseuses de la maladie des caissons, de certaines ostéomyélites chroniques, du tibia en lame de sabre de la syphilis, (qui fut également décrit dans la drépanocytose); dans toutes ces affections, les troubles vasculaires sont certains.

Mais avec les images d'atteinte osseuse barométrique, où les lésions ne sont pas toujours strictement limitées aux articulations, (126), cette similitude radiologique atteint presque l'identité. Or, si un processus thrombosant analogue entre en jeu dans les deux affections, on sait qu'il sévit sur les fines artérioles et les capillaires dans la maladie des caissons (126). * *

Cette comparaison nous a suggéré l'hypothèse suivante :

L'ischémie ou la thrombose des capillaires des canaux de Havers, ou des fines artérioles médullaires qui les alimentent, est responsable d'un remaniement du tissu osseux qui s'accompagne d'ostéosclérose.

Toute une convergence d'arguments vient étayer cette hypothèse:

On connaît déjà la grande fréquence des thromboses minimes multiples au cours des drépanocytoses.

-D'autre part, seule une lésion à l'échelle microscopique peut expliquer cette altération de la trabéculatation, et sa diffusion régulière dans une grande partie du squelette.

* Une discrète condensation satellite de l'ostéoporose semble bien exister dans la drépanocytose : c'est la densification régulière des travées osseuses qui subsistent, et qui apparaissent si nettes, en particulier au niveau de l'os alvéolaire ; l'aspect d'ensemble donne l'impression d'ostéoporose solide, mais ne saurait être comparé à la véritable ostéosclérose.

* * On pense également que les bulles d'azote dilacèrent le tissu cellulaire, en particulier graisseux, ce qui provoque aussi des thromboses par compression.

- Anatomiquement, ce sont les artérioles de la moelle, qui, par leurs ramifications distales, alimentent les canaux de Havers. Ceux-ci ne sont qu'un réseau anastomotique avec la vascularisation du périoste. Si l'existence d'une stase dans la moelle à l'état physiologique est discutable, elle est certaine chez le drépanocytaire au niveau de l'hyperplasie médullaire; l'étude anatomique (40) trouve dans cette moelle de la congestion, des flots de régénération, et de multiples petites images d'infarctus à tous les stades, avec thromboses, hémorragies, nécrose, hyalinisation, fibrose, calcification, et même transformation osseuse. Ainsi, les travées d'ossification obliques, qui, sur les radiographies, barrent le canal médullaire, s'avèrent anatomiquement des cicatrices d'infarctus; les appositions osseuses en dedans de la corticale, responsables de l'aspect irrégulièrement feuilleté de sa couche profonde, ont probablement la même origine. Dès lors, les conditions sont optimales au niveau du système haversien : ces canaux physiologiquement étroits, à parois inextensibles, où le moindre oedème est thrombosant, où la circulation est lente, voient leur alimentation perturbée et diminuée.

- Enfin, cette hypothèse rend compte de la répartition de l'ostéosclérose, dans l'espace comme dans le temps; celle-ci siège, compte tenu de l'âge, dans les os, et dans les régions des os, les moins vasculaires :

- La partie superficielle de la corticale, plus aisément perfusée par le riche réseau sous-périosté, est respectée; ce n'est que chez quelques sujets plus âgés qu'elle s'altère à son tour. Par contre, les régions plus profondes, haversiennes, sont les plus perturbées.

- Chez Monsieur KO..., la sclérose s'atténue sur les métaphyses et sur les épiphyses, où le système haversien s'élargit en os spongieux; parmi ces dernières, elle atteint les extrémités proximales des humérus et des fémurs, qui sont anatomiquement les moins bien vascularisées. Elle disparaît sur les apophyses dont l'irrigation est plus indépendante. Elle atteint modérément les os plats, et particulièrement leurs points les plus épais.

- L'ostéosclérose apparaît à l'âge où l'os atteint son épaisseur et sa taille les plus grandes, alors que la vascularisation, proportionnellement, diminue. Les régions où l'hématopoïèse est la plus active, mieux irriguées, sont les plus épargnées. Là prédomine l'ostéoporose.

- Sans doute, ne faut-il pas chercher ailleurs les raisons de la bilatéralité et de la symétrie extraordinaire des lésions ? Les os vieillissent symétriquement :

Petit à petit, leur épaisseur s'accroît, l'activité tissulaire s'atténue, la vascularisation diminue, et les conditions locales favorables à la falciformation sont créées. Elles sont maxima au niveau du système anastomotique haversien ; l'atteinte des artérioles médullaires y précipite les thromboses.

Si la comparaison des lésions osseuses de la drépanocytose et de la maladie des caissons s'avère fructueuse sur le plan clinique, elle est plus étonnante dans leur étude anatomique, (120), qui apporte de nouveaux arguments :

L'examen du prélèvement de Monsieur KO... (pl. I et II), fait à la curette au niveau d'une zone macroscopiquement nécrosée, met en évidence les stigmates de remaniements prolongés et successifs : des zones de nécrose alternent avec des processus de réparation qui aboutissent à de l'ostéosclérose. Mais on remarque très souvent, au sein de cette reconstruction, la vacuité des ostéoplastes ; mieux, il n'est pas rare de suivre, dans un même bloc scléreux, la limite entre la région deshabitée et la partie vivante, où les ostéoblastes sont visibles (Voir photo 2).

Ces constatations font considérer l'ostéosclérose, comme le stade ultime du remaniement des lésions de nécrose. Mais le fait que celle-ci atteigne sa propre cicatrice, oblige d'admettre qu'elle a frappé l'os de plusieurs foyers successifs, assez éloignés dans le temps ; la réparation anarchique d'un foyer de nécrose unique, ne saurait, seule, le justifier. Des arguments radiologiques confirment cette interprétation : Si l'on examine comment, au niveau de la hanche droite qui n'est pas encore nécrosée, l'ostéosclérose fémorale remonte jusque dans l'épiphyse et dans la tête, on ne doute pas qu'elle ait pu, à gauche, préexister à la nécrose capitale (pl. VI, photo 9).

Des hypothèses analogues sont exposées par de SEZE (126), dans l'étude de trois observations de nécrose de la hanche chez des tubistes. L'analyse et la disposition topographique des lésions (visibles seulement dans les 2ème et 3ème cas), suggèrent l'existence, autour de la lésion principale de nécrose, de foyers secondaires multiples, de taille variable, et vraisemblablement successifs. Leur description, et celle des zones de réparation et d'ostéosclérose, peuvent être comparées à l'étude du prélèvement de Monsieur KO... : les lésions sont identiques jusque dans leurs détails, mais sont décrites sur les coupes totales des têtes fémorales, alors que la biopsie a brisé l'architecture (120).

Peut-on expliquer que ce processus réparateur soit condensant ? Il faut remarquer que le calcium se dépose non seulement sur la fibrose, mais sur des cellules médullaires nécrosées, et sur les lamelles osseuses reformées. Il semble que ce processus rejoigne un point de physio-pathologie générale : l'alcalose locale, engendrée par le stade et l'hypoxie, favorise la précipitation in situ des sels de calcium.

Ainsi : la drépanocytose et la maladie des caissons sont deux affections où les thromboses relèvent d'une étiologie précise, et la survenue de nombreux infarctus minimes dans leur évolution paraît certaine.

On découvre dans leurs lésions de nécroses capitales, les images identiques d'un processus pathologique qui a sévi en foyers multiples et successifs, et qu'on peut ainsi schématiser :

- nécrose → hyalinisation et fibrose → calcification → ossification avec ostéosclérose.

Or il est très probable, chez Monsieur KO..., que ce processus ait provoqué l'ostéosclérose de la tête fémorale, avant sa nécrose. D'autre part, il régit à coup sûr la sclérose de la moelle dans les os longs (40). Peut-on conclure qu'il conditionne aussi celle des corticales ? Ce n'est qu'une extrapolation très vraisemblable, tant qu'une étude anatomique précise ne l'aura pas vérifié *. On peut remarquer qu'aucune hyperplasie médullaire n'est venue réhabiter la nécrose capitale de Monsieur KO... ; l'observation de REICH (115) confirme que cette éventualité est possible. LEJEUNE (79) pense que les nécroses épiphysaires de la drépanocytose ne diffèrent de celles de la maladie des caissons, qu'en ce qu'elles surviennent sur un os remanié par l'ostéoporose. Mais ceci n'exclut pas que l'association des deux lésions puisse n'être qu'une coïncidence; l'imbrication de la porose et de la sclérose, qui survient parfois dans les os longs, le laissait prévoir.

Peut-on penser que les nécroses épiphysaires de la Drépanocytose sont assez souvent le fruit de lésions minimes consécutives ? Les études antérieures ne sont pas assez explicites pour qu'on les cite à l'appui de cette hypothèse; TAKANA (140) et POLLEN (157) ont décrit des flots de réparation à des stades divers d'organisation; ce dernier semble avoir constaté des foyers multiples de nécrose; les autres observations sont de REICH (115) et de GOLDING (52), mais celle-ci concerne un enfant de 14 ans; au surplus, on ne pourrait tirer de conclusion générale d'un aussi petit nombre de cas.

* Les observations de drépanocytose accompagnées d'une étude anatomique des lésions osseuses sont rares. La première est de GRAHAM (54) en 1924. Les suivantes sont de DIGGS (40) GOLDING (52) REYNAUD (116) MOSELEY (96) POLLEN (157) PALOSA (102) RATCLIFF (114) et BARIGAZZI (12). Elles donnent peu de détails sur la structure des corticales, en dehors de l'invasion des canaux de HAVERS par la moelle et des appositions d'os néoformé dans les cavités médullaires.

Conclusions

L'hypothèse, qui rapporte l'ostéosclérose des drépanocytaires à des microthromboses, est ratifiée par de nombreux arguments cliniques et anatomiques. Cette lésion entre dans le vaste groupe des infarctus*, spécifique des siklémies.

Les nécroses capitales apparaissent quelquefois comme un stade ultime de cette ostéosclérose. Les études cliniques avaient remarqué, de longue date, l'extrême fréquence de leur association.

oOo

* D'après de SEZE (126) le terme "d'infarctus chronique de l'os" a été employé par FASEL pour désigner les nécroses osseuses longuement remaniées, secondaires à des troubles de la circulation des os longs de l'adulte.

CONCLUSION DE L'ETUDE CLINIQUE

L'observation clinique de Monsieur KO... apparaît d'une homogénéité étonnante, probablement exceptionnelle :*

- L'hémolyse est encore chez lui modérée et bien compensée.
- N'étant pas anémique, n'ayant eu aucune affection intercurrente, il n'eut jamais de manifestation aiguë de thrombose; un interrogatoire difficile, mais patient, n'a retrouvé dans son passé aucun accès douloureux caractéristique.
- Aucun accident n'est survenu pendant l'anesthésie, administrée sans précaution spéciale; aucun incident n'est remarqué au cours de son hospitalisation.
- L'atteinte de la hanche gauche résume l'examen clinique.
- Les radios du squelette montrent peu d'ostéoporose, et la retrouve dans les régions hématopoïétiques.
- Les images d'infarctus osseux ou d'ostéomyélite sont discutables ou minimes.

Par contre, Monsieur KO... a deux nécroses capitales et une ostéosclérose étendue.

Si l'on peut attribuer ces lésions à des thromboses minimes multiples, il semble qu'à défaut d'infarctus bruyants, ce soit chez lui une modalité évolutive de l'affection : l'hématurie microscopique, l'existence, à la biopsie, d'un îlot d'hémossidérose dans la capsule

* Il faut remarquer qu'un parallélisme d'ensemble entre la gravité hématologique et la fréquence et la nature des lésions osseuses se dégage de l'étude des hémoglobinoopathies :

Les lésions d'ostéoporose sont maxima dans la maladie de COOLEY et sont plus atténuées dans les formes de drépanocytose et thalasso drépanocytose qui évoluent chez le jeune. Les nécroses épiphysaires et l'ostéosclérose surviennent dans les formes tardives de ces affections et prédominent chez les hétérozygotes S/C dont l'hémoglobinoopathie, moins sévère, à une évolution plus prolongée.

et d'une circulation de type anastomotique qui suggère d'éventuelles perturbations en aval, semblent le confirmer.

Chez Monsieur KO... , ce processus diffus de thromboses infracliniques, en rapport avec un taux de falciformation élevé, extériorise spécifiquement la tare Drépanocytaire.*

Seule, la trop grande importance de quelques anomalies de l'étalement, exprime directement la tare Thalassémique.

Mais peut-on rattacher un ensemble aussi pauvre, apparemment aussi rassurant, à une thalasso-drépanocytose dont l'histoire habituelle est tellement plus sévère ?

Monsieur KO... serait-il porteur du seul trait drépanocytaire ? Celui-ci s'extériorise en accidents paroxystiques isolés, à l'occasion de circonstances déclenchantes très anormales. Ces faits rares sont tout différents de la symptomatologie de Monsieur KO...

Par contre, celle-ci peut se comparer à d'autres observations dans la race noire, où la thalasso-drépanocytose semble être l'association du trait drépanocytaire et de la "pseudo-thalassémie des Africains".

L'étude des hémoglobines trouvera-t-elle une correspondance biologique à ces divergences cliniques ?

oOo

* On peut se demander avec le professeur BRUMPT, si une affection intercurrente, telle le pian, n'aurait pas pu favoriser la diffusion extraordinaire de l'ostéosclérose. Nous ne possédons aucune réaction sérologique mais l'examen clinique n'a pas rencontré d'autre stigmate de cette affection.

CONFRONTATION DES HEMOGLOBINOGRAMMES
DES THALASSO-DREPANOCYTOSES
AVEC CELUI DE MONSIEUR KO...

Comment s'exprime l'association des traits Drépanocytaire
et Thalassémique dans la composition de l'Hémoglobine ?

Ces tares n'étant pas allèles, sont présentes toutes deux à l'état hétérozygote dans le

génotype = (S/A + Thal/A).

L'étude biochimique de l'hémoglobine lui découvre un éventail de phénotypes assez différents :

Les plus caractéristiques sont des mélanges des fractions S, A, F et A₂ où le taux d'Hb S, toujours prédominant, atteint 60 à 80 %. Ce mode d'association, typique, peut se schématiser (S + A + F).

On admet que le trait Drépanocytaire (S/A) induit la présence d'environ 50 % d'hémoglobine S et que la tare thalassémique entrave la formation des 50% d'hémoglobine A complémentaires. Le déficit est comblé par un surcroît de production d'hémoglobine S, une reprise de la synthèse de l'hémoglobine foetale, et une augmentation plus discrète de la fraction A₂. L'importance de chacun de ces processus d'inhibition ou de suppléance est si variable, que l'association (S + A + F) se constate à des taux assez divers, et que des modes plus atypiques sont observés :

Que l'inhibition de l'hémoglobine A soit totale, l'hémoglobine S se joint seule aux hémoglobines F et A₂. Dans ce mode d'association (S+F), le taux d'Hb S, toujours largement majoritaire, dépasse souvent 90 %. Dès lors l'Hémoglobinogramme est identique à ceux des Drépanocytoses homozygotes, où l'élévation modérée de la fraction alcalino résistante est fréquente.

D'autre fois il existe une quantité appréciable d'Hb A, mais les taux des hémoglobines F et A₂ sont subnormaux ou voisins de 3 %. Le schéma de l'association est (S + A), mais

l'Hémoglobino-gramme diffère de celui des Drépanocytoses hétérozygotes (S/A) : Le taux d'Hb S dépasse 50 %, alors que l'inverse est constant dans le trait Drépanocytaire (43) *

En définitive, - puisqu'il n'existe aucune fraction pathogénomique de la Thalassémie, l'élévation du taux d'Hémoglobine S au-delà de 50 % dans l'hémoglobino-gramme, témoignerait sûrement de l'association du trait Thalassémique au trait Drépanocytaire (43)(50). L'augmentation de la fraction F est un argument de bien moindre valeur, encore doit-elle dépasser 15 %; celle de l'Hémoglobine A₂ est plus intéressante; on observe, tantôt l'élévation isolée de l'une d'elles, tantôt l'accroissement variable de chacune; elles semblent, dans ce cas, se compenser mutuellement (43).

Les explications qui précèdent supposent à priori un trait β thalassémique. Il est prévisible qu'une α thalassodrépanocytose aura un Hémoglobino-gramme différent (65) : Les synthèses des hémoglobines S, A, F, et A₂ seront également perturbées puisque toutes ont des chaînes α ; aucune compensation relative ne diminuera le déficit qui apparaîtra dans l'hémoglobine totale. Les fractions F et A₂ seront absentes. La formation de l'hémoglobine S, entravée de surcroît sur sa chaîne β par la tare sickleémique, restera inférieure à celle de l'hémoglobine A; ce mode d'association s'écritra (A + S) et l'Hémoglobino-gramme sera identique à celui du trait drépanocytaire.

Pour rattacher ces divers phénotypes à la Thalasso-Drépanocytose, la mise en évidence des deux tares dans leur famille, - ascendants, collatéraux, exceptionnellement descendants, - est scientifiquement indispensable; elle est passionnante, et découvre qu'un des parents porte le trait drépanocytaire, l'autre le trait thalassémique **

Ainsi les modes (S + F) ne sauraient être des drépanocytoses Homozygotes, puisqu'un seul des parents leur apporte la tare. Seule l'étude familiale permet le diagnostic de ces formes, mais celui-ci est indiscutable.

Pour les modes (S + A), la certitude est moins absolue : la découverte des stigmates de la thalassémie chez le parent qui n'est pas sickléémique, conduit à considérer comme un double hétérozygote, un sujet qui n'a ni l'histoire clinique ni l'hémoglobino-gramme du simple trait drépanocytaire. Réciproquement, nous n'avons jamais rencontré dans la littérature, la publication d'un cas (S + A) où S soit supérieur à 50 %, sans qu'on ait retrouvé une thalassémie mineure

* Des cas de thalasso-drépanocytose ont été considérés comme des formes parlantes de drépanocytose hétérozygote, quand ces faits n'étaient pas connus

** A titre exceptionnel, un thalasso-drépanocytaire naquit d'un père thalasso-drépanocytaire et d'une mère normale, ce qui confirme l'absence d'allélomorphisme des deux gènes atteints. Théoriquement, les parents pourraient être homozygotes pour l'une ou l'autre tare mais ces sujets, habituellement, ne procréent pas.

Dans certaines observations, la filiation des individus a été contrôlée par l'étude des groupes sanguins (43).

ou minime chez l'un des parents, quand toutefois l'enquête familiale a été possible. Mais ces observations sont encore peu nombreuses; et d'autre part, comment affirmer indiscutablement la thalassémie mineure, en l'absence de critère pathognomonique ? *

C'est également sur le recouplement d'arguments cliniques, biologiques et généalogiques, qu'AKSOY (3) a tout récemment fondé le diagnostic de deux observations d' α thalasso-drépanocytose, et celui de l'association du trait α thalassémique à la Drépanocytose homozygote, chez le fils d'une de ces malades. Le génotype de cet enfant serait : (S/S + α thal/A)** La mère et le premier cas ont des hémoglobinoграмmes du mode (A + S) qui comptent respectivement 42 et 46 % d'Hb S; leur état clinique est beaucoup plus bénin que celui des β thalassodrépanocytoses, étudiées parallèlement dans la même population turque.

Il est remarquable, que souvent ces études généalogiques aient été entreprises pour des motifs cliniques (43) :

Tel cas (S + A) s'avérait trop grave pour correspondre au seul trait Drépanocytaire; son taux d'Hb S était supérieur à celui de l'Hb A.

D'autres, (S + F), paraissaient trop bénins pour être des Drépanocytoses homozygotes.

Ces présomptions se renforçaient souvent, à la constatation d'une splénomégalie importante ou d'anomalies des globules rouges bien plus accentuées qu'il n'est banal dans la simple drépanocytose.

Ces belles observations, où se confrontent les études cliniques, biologiques, et familiales, ont établi qu'un éventail d'Hémoglobinoграмmes assez différents correspond au double hétérozygotisme thalasso-Drépanocytaire.

* On ne peut qu'exiger la recherche de toutes les anomalies que nous avons énumérées. A ce point de vue certaines observations sont critiquables, tout en restant dans leur ensemble convaincantes.

** Des génotypes analogues n'ont jamais été retrouvés dans la descendance probablement exceptionnelle de β thalasso drépanocytoses dont le conjoint est porteur du trait sicklemique. Ils sont sans doute non viables.

Le trait α thalassémique se caractérisait dans les familles, par des symptômes de thalassémie mineure accompagnés de fractions F et A2 rigoureusement normales; la perte de ces deux éléments ne facilite pas l'authentification du trait thalassémique, bien qu'il plaide en faveur de son caractère α .

Confrontation de l'Hémoglobinoграмme de l'observation

L'Hémoglobine de Monsieur KO comprend :

69 % d'Hb S,

28 % d'Hb A,

3 % d'Hb F,

et une Hb A₂ légèrement élevée

Cet Hémoglobinoграмme permet d'affirmer la présence de la tare drépanocytaire à l'état hétérozygote. Dans l'état actuel de nos connaissances, en l'absence de transfusion, le taux d'Hb S à 69 % ne saurait être expliqué que par l'interférence du trait thalassémique. Une fraction alcalino résistante de 3 % est banale chez un drépanocytaire. L'élévation légère de la fraction A₂, est un sûr témoin de la thalassémie chez les blancs, mais cette notion a besoin d'être vérifiée dans la race noire.

Ainsi l'hémoglobine de Monsieur KO... est celle d'une β -thalasso drépanocytose, mais sa facture (S + A) le rattache à l'un des deux groupes de phénotypes particuliers, (S + A) et (S + F).

Comment se comportent, à ce point de vue, les autres cas dissemblables cliniquement ?

Relations entre les modes d'association des Hémoglobines S, A, et F, et la symptomatologie clinique

De nombreux auteurs, dans la littérature, ont souligné l'absence de corrélation, entre la facture de l'hémoglobinoграмme et la gravité clinique et hématologique de l'affection. En particulier, celle-ci ne serait pas parallèle au taux de l'hémoglobine S.

DEPLANTE (36 bis), en confrontant 22 cas publiés en Europe, en Amérique et en Afrique, aboutit à la même conclusion.

Mais plusieurs de ces observations manquent de renseignements précis, et il est certain que les plus anciennes n'ont pas bénéficié d'études quantitatives et même qualitatives de l'hémoglobine aussi interprétables que celles des cas récents ; les plus graves avaient pu recevoir auparavant des transfusions.

Quelques remarques nous ont orienté différemment :

- les hémoglobinoigrammes des thalasso-drépanocytoses méditerranéennes sont très souvent du mode (S + F), d'autrefois du mode (S + A + F) (132) (133).
- ceux des quatre cas observés à Paris entre 1957 et 1962 (7), appartenait à 3 Italiens et un Nord-Africain : Deux sont du mode (S + F). Un contenait des traces d'Hémoglobine A, inférieures à 5 % *. Le dernier n'a pu être vérifié.
- A l'inverse, les modes (S + A + F) et même (S + A), comme Monsieur KO... semblent beaucoup plus fréquents dans les thalasso-drépanocytoses des noirs, surtout en Amérique; et celles-ci paraissent globalement moins graves.
- SINGER (134) en a rapporté 4 cas remarquables par leur bonne tolérance : deux sont du mode (S + A + F), deux sont du mode (S + A). Leurs taux d'Hb A sont compris entre 12 et 23 %.

Par contre, STIJNS (139), au Congo, publie deux observations d'enfants noirs atteints de thalasso-drépanocytoses très parlantes : un hémoglobinoigramme est du mode (S + F), l'autre retrouve des traces d'hémoglobine A apportées par des transfusions récentes.

- La publication, par KONEMAN (43), de 8 observations concernant 1 blanc et 7 noirs, permet d'étudier un éventail de divers modes d'association.

Ces rapprochements semblent orienter vers deux hypothèses :

La thalasso-drépanocytose des noirs, dans l'ensemble moins sévère que celle des blancs, n'aurait pas la même répartition de la variété de ses hémoglobinoigrammes; les modes riches en hémoglobine A, seraient chez elle, plus fréquents.

L'hémolyse et l'anémie paraissent d'autant moindres que la fraction A est plus importante dans l'hémoglobine. **

* Communication orale du Docteur MALASSET.

** La comparaison des taux paraît préférable à celle des divers modes d'association ; en effet le taux d'Hb A peut être plus élevé dans un hémoglobinoigramme du mode (S + A + F) que dans un autre du mode (S + A). Disons immédiatement que le nombre d'observations suffisamment précises pour permettre cette confrontation, est actuellement beaucoup trop restreint pour qu'une conclusion puisse accompagner ces simples prémices. Il faudrait au surplus, vérifier la constance des hémoglobinoigrammes au cours de l'évolution, et tenir compte de la sensibilité des diverses techniques d'analyse dans l'interprétation des résultats.

Seule une étude plus large pourra peut-être faire quelque remarque à propos du taux des hémoglobines F et A₂ *.

L'observation de Monsieur KO... s'accorderait bien avec ces hypothèses : son taux d'Hb A (28 %) est parmi les plus élevés.

Les examens hématologiques des malades de SINGER les confirment dans l'ensemble.

Dans l'étude de KONEMAN (43) les 6e, 2e, 1er et 3e cas seraient très concordants; le 5e cas, voire le 4e, pourraient être assez concordants bien qu'on ait à leur sujet des renseignements moins précis. Les 7e et 8e, par contre, s'inscrivent en faux ** (voir tableau).

L'existence de telles discordances est cependant compréhensible :

Dans toutes ces observations, la comparaison de l'hémoglobino-gramme aux examens hématologiques, est faite à une date unique et précise; elle ne tient compte, ni du stade évolutif de la maladie hémolytique, ni des états pathologiques qui l'aggravent, ni de la sévérité arbitraire des catastrophes intercurrentes.

Il conviendrait plutôt d'étudier la rapidité avec laquelle l'hémolyse et l'anémie apparaissent et s'accroissent pendant l'évolution, et l'amplitude de leur majoration au cours de stress d'importance comparable.

* Le fait que la fraction F est d'autant plus élevée qu'une maladie de COOLEY est plus grave, est discuté (22) (33). D'autres pensent que la drépanocytose homozygote est moins sévère quand le taux de l'hémoglobine, F est important. DEPLANTE (36 bis) rapporte un cas bien toléré de thalasso-drépanocytose dont l'hémoglobino-gramme est du mode S + F mais avec 30 % d'HbF.

** KONEMAN conclut qu'il semble exister "une petite relation" entre la facture de l'hémoglobino-gramme et les examens hématologiques ; mais il est très frappé par les dissemblances, des 6e et 8e, et des 4e et 7e cas : il en déduit que ce n'est pas "l'importance du taux d'Hb S qui compte", mais l'action diverse des "variantes" de la tare thalassémique.

CAS DE KONEMAN

CAS DE SINGER

[illegible]

Ces remarques sont encore plus valables, si l'on entend confronter à l'hémoglobino-gramme, la gravité d'une observation clinique. Les facteurs intempestifs sont, ici, considérables *, et le nombre des cas discordants s'accroît d'autant.

Ainsi, parmi les malades de SINGER, la forme la plus muette est celle du second cas. Cet auteur concluait à l'absence de parallélisme entre l'importance du taux d'Hb S et la gravité clinique.

Les observations de KONEMAN pourraient fournir des constatations analogues.

Ces réflexions indiquent bien qu'il ne faut pas attendre d'études plus larges, la mise en lumière d'une corrélation étroite entre l'hémoglobino-gramme, l'hématologie et la clinique.

Mais il pourrait exister, compte-tenu de ces réserves, une correspondance d'ensemble **

Interprétation de la variété qui existe dans la gravité
des formes cliniques et la facture des hémoglobino-grammes
qui correspondent au Génotype (S/A + Thal/A)

Bien qu'une certaine diversité parmi les phénotypes d'une même tare soit un fait courant en génétique, des différences importantes ont été remarquées dans la gravité clinique des drépanocytoses homozygotes; elles sont restées sans explication (29). Mais tous les auteurs relèvent qu'elles sont bien plus considérables dans la thalasso-drépanocytose.

* La tare sicklémi-que elle même, fausse cette confrontation par les thromboses qu'elle provoque : certes, l'aptitude variable des hématies à la falciformation dépend du taux d'Hb S, donc indirectement du taux d'Hb A ; mais à importance égale, un infarctus mésentérique tue, un infarctus pulmonaire déclenche une grave crise de déglobulisation, un infarctus osseux est assez bien supporté. - Nous avons indiqué que la gravité globale d'une drépanocytose homozygote n'est pas identifiable à sa sévérité en tant que maladie hémolytique. Cette remarque vaut pour les thalasso-drépanocytoses.

** Il faut souligner les difficultés que rencontre l'étude correcte des thalasso-drépanocytoses : elle doit être complète, (clinique, radiologique, et hématologique) et répétée au cours de toute la vie des individus. Elle s'étend à leur famille. Elle implique une parfaite coopération entre cliniciens et biologistes et la confrontation des observations à l'échelle mondiale.

Des formes bien supportées, voire des "porteurs sains" de cette affection, ont été signalés chez les blancs par SILVESTRONI et BIANCO (132) et dans la race noire, par STIJNS (139), au Congo, et par SINGER (134), en Amérique. On a parlé, à leur propos, de formes "non interactives" de Thalasso-drépanocytose, en supposant que les deux tares hétérozygotes avaient perdu l'aptitude de s'extérioriser mutuellement.

La même expression caractérise actuellement l' α thalassémie; celle-ci n'interfère pas dans l'hémoglobinoграмme et ne modifie pas la proportion des hémoglobines A et S qu'engendre habituellement le trait drépanocytaire; elle paraît "non interactive" cliniquement dans les α thalasso-drépanocytoses connues. Mais ces faits ne peuvent rendre compte de toutes les formes bien tolérées: La plupart ont des hémoglobinoграмmes qui ne peuvent s'interpréter hors du contexte de la β thalassémie (43) *.

De même, on ne saurait les considérer comme des doubles hétérozygotismes du trait drépanocytaire et de la tare "Hyper F", de "persistance de l'hémoglobine foetale", quand l'étude familiale retrouve des manifestations hématologiques héréditaires de thalassémie mineure. ** Par ailleurs, la fraction alcalino-résistante est subnormale dans les formes dont l'hémoglobinoграмme est du mode (S + A).

Il reste qu'une multiplicité de "variantes" se dissimulent peut-être sous le concept de la tare thalassémique. *** Cette hypothèse, assez probable, est soutenue par les auteurs américains. Elle a l'inconvénient de substituer une représentation génétique pluraliste et encore confuse, à la définition clinique de la thalassémie, centrée sur l'entité nettement individualisée de sa forme méditerranéenne et asiatique.

* Cependant KONEMAN (43) semble suggérer qu'une tare pourrait être un peu α et aussi β thalassémique.

** Mais génétiquement des rapprochements peuvent être faits entre ces deux tares (46)

*** Dans la thalasso drépanocytose, chacun de ces traits thalassémiques inhiberait à un degré différent la synthèse de l'hémoglobine A et déterminerait en grande partie la composition de l'hémoglobine. C'est en permettant l'élévation du taux d'Hbs, qu'il rendrait parlant le trait drépanocytaire; l'aptitudes des hématies à la falciformation et l'intensité des manifestations de thrombose semblerait directement en rapport avec cette fraction.

L'importance de l'anémie résulterait de l'action hémolytique des deux tares et de l'influence du trait thalassémique sur l'érythropoïèse.

L'hypothèse d'une concordance entre les variations de l'hémoglobinoграмme et celle des désordres hématologiques, postulerait que ces différentes actions de la tare thalassémique se modifieraient parallèlement tout au long de la gamme de ses variantes. De nombreuses discordances pourraient être l'indice d'un parallélisme plus grossier.

Conclusion de l'Etude Hématologique

Nous avons considéré l'observation de Monsieur KO... comme une association du trait drépanocytaire à la "pseudo-thalassémie des Africains".

Que penser de cette affection ?

Faut-il la tenir pour une "variante" de la tare thalassémique, ou convient-il de l'isoler de la thalassémie classique, et partant de séparer du cadre de la maladie de SILVESTRONI et BIANCO ces "pseudo thalasso-drépanocytoses" des Africains ?

Nous ne pouvons qu'exposer ce problème.

Certes, la tare africaine est moins grave que la tare méditerranéenne et il est troublant que sa forme homozygote soit inconnue ou tout à fait exceptionnelle; cependant, associée au trait drépanocytaire, elle agit à divers chefs comme un trait thalassémique authentique :

- Elle engendre une anisocytose, une poikilocytose, et l'augmentation du nombre des cellules cibles, à un degré tout-à-fait inhabituel à la drépanocytose pure.
- Elle permet l'expression sur le plan clinique du simple trait drépanocytaire.
- Biologiquement, elle entrave la synthèse de l'Hb A dont le déficit est compensé par une surproduction des Hémoglobines S, F, et A₂.
- Tous ces critères se retrouvent dans l'observation de Monsieur KO ...

Existe-t-il, entre ces deux tares, une différence d'intensité ou de nature ?

Les arguments cliniques et ethniques sont-ils suffisants pour opposer une pseudo-thalassémie des noirs à la thalassémie eurasiennne ?* Les expressions diverses de la maladie de CCOLEY et de la

* La tare thalassémique aurait été disséminée par les invasions mongoles et l'on comprend mal sa diffusion à la race noire. Par contre les veddides, des Indes occidentales, ont pu plus aisément lui transmettre la tare drépanocytaire. Il faut remarquer que la race rouge a peut être connu les anémies hémolytiques héréditaires (94).

thalassémie méditerranéenne hétérozygote, suggèrent que celle-ci n'est peut-être pas, non plus, homogène.

Quoi qu'il en soit, l'hémoglobino-gramme des thalasso drépanocytoses est un terrain de choix, pour étudier l'action de la tare thalassémique à l'état hétérozygote.

oOo

DIAGNOSTIC

La grande variété des lésions cliniques de la thalasso-drépanocytose - commune à toute pathologie vasculaire - fait qu'on ne saurait envisager leurs diagnostics différentiels : il faudrait ouvrir les chapitres les plus divers de la pathologie.

Aussi bien le problème est le diagnostic positif, et "faire le diagnostic de drépanocytose, c'est y penser". En France, l'origine et l'âge des malades, doivent orienter. Le test de falciformation et l'électrophorèse de l'Hémoglobine apportent rapidement la confirmation; mais seule l'étude familiale fonde irréfutablement le diagnostic de thalasso-drépanocytose, tant que de nombreuses confrontations n'auront pas établi le caractère spécifique des modifications de l'hémoglobine.

Le diagnostic est particulièrement difficile au cours des tout premiers mois de la vie : souvent la splénomégalie n'apparaît que secondairement, et l'interprétation de l'Hémoglobino-gramme est compliquée par la présence d'hémoglobine foetale. Celle-ci joue-t-elle un rôle protecteur, pendant la période de latence qui sépare les premiers symptômes de la naissance ? Peut-être, puisque ce début précoce, avant le sixième mois, est tout à fait exceptionnel.

C'est dire la valeur, pour faire le diagnostic à cet âge, du test de falciformation qui affirme la présence d'Hémoglobine S et de l'étude familiale qui permet de soupçonner le double hétérozygotisme.

TRAITEMENT

C'est celui de la Siklanémie, puisque les accidents évolutifs de la thalasso-drépanocytose sont dus à la falciformation. Il reste encore très décevant.

Comment traiter les poussées intriquées de thromboses et d'hémolyse ?

- L'oxygène et les anticoagulants, qui sont des thérapeutiques logiques, semblent avoir peu d'effet.
- Les résultats de la corticothérapie sont restés inconstants et bien modestes. *
- Ce sont les petites transfusions, ou les perfusions de globules déplasmatisés, qui stoppent l'évolution de bien des poussées et réparent l'anémie. Elles sont l'élément essentiel de leur traitement, associées au repos absolu au lit et aux antalgiques banaux. Leur volume doit rester le plus modeste possible, puisqu'elles majorent l'hémosidérose de ces malades. (Les chélateurs du Fer trouveront peut-être ici une importante indication).

On peut s'aider encore :

- des vaso-dilatateurs,
- et des méthémoglobinisants puisque la formation de 10 à 15 % de méthémoglobine inhibe la falciformation.
 - le bleu de méthylène à haute dose agit peu.
 - les nitrites sont mal supportés.

* Aucune intervention d'anticorps n'a été mise en évidence dans la physiopathologie des ces hémoglobinoses.

- l'acéthazolamide, qui retarde la dissociation de l'oxyhémoglobine serait plus efficace.

- le B.A.L., aurait donné à DELANNAY (35) des résultats intéressants; il semblerait qu'il ait écourté des poussées et jugulé rapidement leurs douleurs.*

La lutte contre les récives comprend :

-L'interdiction des efforts physiques violents, des séjours en altitude, des voyages en avion, et plus généralement, la prévention de tous les facteurs favorisant la falciformation.

-Le maintien d'une Hémoglobinémie supérieure à 8 g., et d'un taux de globules rouges au-dessus de trois millions, au besoin par de petites transfusions.

-Le traitement des autres causes d'anémie, et celui des prédispositions et affections intercurrentes, telles :

- les infections O.R.L. et bronchiques
- les parasitoses,
- la malnutrition (etc...)

-L'acétazolamide, administrée continûment, semble diminuer la fréquence et l'intensité des accès; mais ce traitement n'est pas exempt de sujétions, ni peut-être de dangers.

-La splénectomie, rejetée à titre systématique, garde quelques indications particulières :

- l'infarctus massif de la rate;
- un retard statut pondéral important;
- des accès douloureux de l'hypocondre gauche, extrêmement fréquents et pénibles,
- la coexistence d'une très grosse rate avec de très nombreuses poussées;
- et, pour certains, l'existence d'une fixation anormale des hématies marquées dans l'aire splénique.

La splénectomie provoque une reprise du développement, et souvent une diminution du nombre des crises; elle ne paraît pas améliorer le pronostic global de l'hémoglobinopathie.**

* Pour cet auteur, la drépanocytose serait avant tout une carence en un facteur de transport ou d'utilisation d'une substance x, probablement métallique, qui s'accumulerait, et serait responsable de lésions d'inflammation ou de nécrose dans divers organes. Les transfusions, de sang frais total de préférence, agiraient en apportant le facteur absent. Cette hypothèse, par ailleurs très discutable, est intéressante par son incidence thérapeutique.

** La microsplénie, secondaire à l'involution, équivaut à une splénectomie.

Indications thérapeutiques particulières à certaines manifestations aiguës

Les risques opératoires ne peuvent être encourus que pour des motifs contraignants ou inéluctables. Sauf indication péremptoire, les manifestations douloureuses abdominales invitent à la temporisation, sous rééquilibration.

La néphrectomie a été pratiquée pour des hématuries unilatérales incoercibles (15).

Les interventions devront être le moins chocantes possible : L'anesthésiste doit veiller à une parfaite oxygénation. Des transfusions supplémentaires doivent compenser les pertes.

Les antibiotiques font partie, avec l'oxygène, du traitement des affections pulmonaires.

Ils doivent être prescrits systématiquement lorsqu'une arthrite ou une ostéomyélite sont suspectées ainsi que l'immobilisation en bonne position, et la vitaminothérapie.

Les applications chaudes hâtent la résolution des fluxions banales des membres.

Si ces manifestations paroxystiques posent très souvent des problèmes angoissants, c'est qu'elles mettent en jeu le pronostic vital, par leur localisation ou par l'intensité de l'hémolyse concomitante. Par contre,

les formes, "bénignes" et prolongées, posent les plus difficiles problèmes.

Les nécroses de la hanche, du type LEGG PERTHES CALVÉ, imposent, chez l'adolescent, le repos en traction continue suivi de la suppression prolongée de l'appui.

Les nécroses de la hanche de l'adulte, souvent jeune, relèvent d'un dilemme insoluble : leur bilatéralité trop fréquente, réelle ou éventuelle, contre-indique l'arthrodèse; l'âge fait reculer les indications de l'arthroplastie. Certains ont proposé l'ostéotomie, comme dans les nécroses idiopathiques; encore ne faut-il pas attendre que l'arthrose soit constituée.

L'opothérapie, et parfois la thérapeutique hormonale substitutive, sont prescrites, pour pallier à l'hypogonadisme.

La vitamino-thérapie est indiquée dans les manifestations neuro-hémolytiques; celles-ci doivent pouvoir bénéficier, en temps op-

portun, des massages, de la mobilisation, et de la physiothérapie, au même titre que les séquelles des accidents neurologiques vasculaires.

La prophylaxie prénuptiale

est pleinement justifiée par la gravité de ces hémoglobinopathies et les insuffisances de leur traitement : le dépistage systématique des tares chez les futurs conjoints, permet de leur déconseiller une union qui pourrait donner le jour à des homozygotes, ou à des hétérozygotes à double tare.

oOo

CONCLUSIONS

I - L'observation de Monsieur KO... Yéli a été rapportée; on découvre chez ce jeune noir soudanais de 23 ans, à l'occasion de l'aggravation d'une impotence douloureuse de la hanche gauche, une nécrose des têtes fémorale et humérale gauches, associée à une ostéosclérose bilatérale, symétrique, proximale, qui prédomine sur les os longs des membres. En l'absence d'anémie et de tout autre contexte pathologique, l'étude biochimique de l'hémoglobine confirme le diagnostic d'hémoglobinopathie héréditaire. Elle retrouve 69 % d'Hb S, 28 % d'Hb A, 3 % d'HbF. En dehors de toute transfusion ces résultats peuvent exprimer l'association des traits Drépanocytaire et Thalassémique. L'enquête familiale est impossible.

II - A ce propos, il faut rappeler les manifestations cliniques et pathologiques, des Drépanocytoses hétérozygote et homozygote, de la maladie de COOLEY, des Thalassémies mineure et mine, en soulignant les incertitudes qui demeurent actuellement dans l'étude de la Thalassémie.

III - La symptomatologie très pauvre de Monsieur KO... peut être opposée à l'expression habituelle de la Thalasso-Drépanocytose méditerranéenne. Cette confrontation permet d'étudier les manifestations osseuses, et plus particulièrement l'ostéosclérose ; son appartenance stricte à la drépanocytose, sa répartition aux régions les moins vascularisées du squelette, son caractère bilatéral et symétrique contemporain du vieillissement osseux, son identité clinique radiologique et anatomopathologique avec les lésions osseuses de la maladie des caissons, nous font suggérer qu'elle est due à des thromboses capillaires des canaux de Havers, et des artérioles médullaires qui les alimentent.

IV - La comparaison des cas publiés en Afrique, en Amérique, et en Europe, semble faire ressortir une relation grossière entre l'importance des manifestations cliniques et de l'anémie, et le

mode d'association des hémoglobines S, A et F, qui varie selon les malades.

Le mode (S + F) aux côtés du mode (S + A + F) est très souvent celui des Thalasso-Drépanocytoses des blancs; les modes (S + A + F) et même (S + A) - qui est celui de Monsieur KO... - sont beaucoup plus fréquents dans les Thalasso-Drépanocytoses des noirs, qui dans l'ensemble, sont moins sévères. Mais ces trois modes peuvent se rencontrer dans les deux races.

V - Peut-on expliquer cette diversité dans l'expression de ces deux tares associées ? C'est poser la question "Qu'est-ce que la Thalassémie ?". La symptomatologie de Monsieur KO... rappelle les observations africaines, qui paraissent être des associations de Drépanocytoses et de pseudo-Thalassémie des noirs; mais les arguments cliniques et ethniques sont-ils suffisants pour extraire la Thalassémie des noirs du cadre de la Thalassémie classique, Eurasiennne, qui s'avèrera peut-être encore hétérogène ? Nous ne pouvons qu'exposer ce problème.

VI - Sous l'angle thérapeutique, on peut opposer les formes graves, qui mettent rapidement en jeu le pronostic vital, aux formes prolongées, où des troubles fonctionnels sévères posent de difficiles indications thérapeutiques.

VII - L'observation de Monsieur KO... a un double intérêt, rhumatologique et hématologique.

La Thalasso-Drépanocytose est un terrain de choix pour l'étude de la Thalassémie à l'état hétérozygote.

Le chapitre des hémoglobinopathies prend un intérêt inattendu en pathologie générale.

Vu le Président de Thèse :
Professeur F. DELBARRE

Vu le Doyen de la Faculté :
Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AKSOY, M. and LEHMANN H.
Sickle cell Thalassemia disease in south turkey
Brit. M. J. 1, 734, 738-1957
- 2 - AKSOY, M. ALPÜSTÜN, H. DEVRİMEL, H. PERÇEL, N.
Thalassemia syndromes
Intermediate type of cooley's anemia
Acta Hemat. 25, 200 - 1961
- 3 - AKSOY, M.
The first observation of homozygous Hemoglobin S Alpha
Thalassemia disease and two type of sickle cell Thalassemia
Disease
Sickle cell Alpha Thalassemia disease,
Sickle cell beta Thalassemia disease
Blood 22, 6 dec. 63
- 4 - ALDIGHERI, R.
La maladie à hématies falciformes
Thèse Paris 1949
- 5 - ALLUIS, J.
L'incidence pathologique éventuelle du sickle cell trait
Thèse Marseille 1953
- 6 - ALMEKLOV, J.R., HANSEN, A.E., et SCHNEIDER, M.
Long bone involvement in sickle cell anemia
Pediatrics, 1950, 5, p.202 - 209
- 7 - ANDRE, R., DREYFUS, B., MALASSENET, R.
Etude des hémoglobinopathies
Bulletin Mem. Soc. Med. Hop. Paris 113, 11, 896

8 - ASCENZIA et SILVESTRONI E.

Etude anatomo clinique d'un cas de maladie micro drépano-
citaire

Acta Hoematologica Sept. 1957, 18 (3) 205-18

9 - ATTAL, C.

Complications pulmonaires et osseuses de la drépanocytose
Journées Pédiatriques, Paris 1960, p. 51 - 60

10 - BANKS, L.O., SCOTT, R.B. - SIMMONS, J.

Studies in sickle cell anemia inheritance factor including
effect of interaction of genes for sickle cell anemia and thalassemia
Am. J. Dis. Child. 1952, 84, 601.

11 - BANKS, L.O., SCOTT, R.B.

Thalassemia in Negroes. Report of a case of cooley's ane-
mia in a negro child.

Pediatrics 1953, 11, 622

12 - BARIGAZZI

Drepanocytic anemia and skeletal lesion

Minerva Ortop. 13, 243 - 8, av. 62 (17)

13 - BARTON, C.J. et COCKSHOT, W.P.

Altérations osseuses dans les troubles de l'hémoglobine SC

Am. J. Roentgenol. sept. 1962, 88, n° 3, 523-532, 7 fig.

14 - BENARDET, H., GAJDOS, A.

Anémies hémolytiques

Encyclo. Med. Chir. Sang. - Vegetatif, p. 13006 D 10
6 - 1956

15 - BENHAMOU, E.

Hémoglobinopathies héréditaires

Encyclo. Sang. Veg. 13007, A 10, 7 - 1957

16 - BENHAMOU, Ed.

Le diagnostic des hémoglobinoses

Rev. Prat. 1956, 15

17 - BETKE, K.

Y-a-t-il des pseudo-thalassémies

Vè Congrès intern. de Transfusion sanguine Paris 1954
Page 398

- 18 - BLOCH-MICHEL, H., CAUCHOIS, J. et BENOIST M.
Drépanocytose révélée par une coxopathie
B.M. Soc. Med. Hop. Paris 1962; 113, n° 11, 840-841
- 19 - BOIVIN P., BOUSSER J., MALLARME, J. ALIZON M.
Quelques aspects de la Thalassémie hétérozygote à Paris
Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. Paris n° 12, 1962
p. 947
- 20 - BOUSSER, J. et LA PLANCHE C.
Les critères actuels du diagnostic des Thalassémies mineures et minimales
Le Sang 25.4.1954, 453- 460
- 21 - BRUEGGE, C.F.V. and DIGGS, L.W.
Sickle cell anemia; a vascular occlusive disease
Congrès (4th, international) of the internat soc. Hé-
matol. (Proceeding), mar. del Pla'a Argentina 20.27
sept. 1952, New York GRUNE and STRATTON
- 22 - BRUMPT L.C., de TRAVERSE P.M., COQUELET M.L.
La pseudo-thalassémie des africains; les porteurs sains d'hémoglobine foetale.
Comptes rendus des séances de la société de biologie
du 11.2.1961, Tome CLV n° 2, 1961, p. 246
- 23 - BUECHNER, H.A.
The differential diagnosis of miliary diseases of the lungs
Med. Clin. North America 1959, 43, 89, 111
- 24 - BURKO, H., WATSON, J. et ROBINSON, M.
Altérations osseuses rares dans la maladie à cellules falciformes chez l'enfant
Radiology, Juin 1963, 80, n° 6, 957-962
- 25 - CAFFEY, J.
Skeletal changes in the chronic hémolytic anemia
Am. J. Roentgenol 37, 293-332, Mars 1937
- 26 - CARRINGTON, H.T., FERGUSON, A.D. and SCOTT R.B.
Studies in sickle cell anemia XI, Bone involvement simulating aseptic necrosis
Amer. Journ. Dis. Child 1958, 95, 157-163

27 - CARROLL, D.S.

Roentgen manifestations of sickle cell disease
South Med. Journ. 1957, 50, 1486, 90

28 - CHARMOT

Anémie drepanocytaire avec paraplégie spasmodique lésions
hépatiques et altérations osseuses.
Med. Trop. 17, 6, 826, 1957

29 - CHARMOT, G., MONFORT, J. RAYNAUD, R. et CHARMOT
E. (Mme)

Les altérations osseuses dans l'anémie drépanocytaire chez
l'enfant.
Arch. Franc. Pédiat. 1959, 16, n° 1, 115-121

30 - CHARMOT, G., et RAYNAUD, R.

Anémie drépanocytaire avec paraplégie spasmodique, sidé-
rose hépatique et altérations osseuses - Nouvelles observa-
tions.
Bull. Soc. Med. Afrique noire, 1959, 4, n°3, 231-235

31 - COHEN, F. ZUELZER, W., NEEL, J.V., et ROBINSON, A.R.

Multiple inherited erythrocyte abnormalities in an american
negro family. Hereditary spherocytosis sickling and thalas-
semia
Blood 1959, 14, n° 7, 816-827

32 - COOLEY, J.C., PETERSON, W.L., ENGEL, C.E. and JER-
NIGAN, J.P.

Clinical triad of massive splenic infarction sickle cell anemia, trait,
and high altitude flying
J.A.M.A. 1954, 154, 2, 111-13.

33 - DEBRE R., MOZZICONACCI, P., BUHOT, S., ARTHUIS, M.

Anémie et hématies, falciformes chez un enfant guadelou-
péen âgé de 17 mois
Arch. Franc. Pedia. 1953, 10, 77

34 - DEIBERT, K.R.

Roentgen Changes in sickle cell anemia
Am. J. Roentgenol, sept. 1959, 82, n°3 - 501-504

35 - DELANNAY

Siclanémie et hémochromatose
Ann. Biol. Clinique Paris 1960, 18, 10-12, 553-64

36 - DELBARRE, F.

Ostéoporose des hémochromatoses
Semaine des Hôpitaux 20.12.1960

36 bis - DEPLANTE R.

Thalassemie drepanocytose
Thèse Paris 1959

37 - DERVICHIAN, D.G.

Sur la constitution des hématies falciformes
Vè congrès Intern. de transfusion sanguine PARIS 1954
p. 360

38 - DESBRIOLLES, N. (Mlle)

Les manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose
Thèse.Lyon Juin 1962

39 - DIGGS, L.W., BRUEGGE, C.F.V.

Vascular occlusive Mechanisms in SCA
Journ. Nat. M.A. Janvier 1951, 46, 46-49

40 - DIGGS, L.W., PULLIAN H.N. and KING J.C.

The bone changes in sickle cell anemia
South Med. Journ. 1937, 30, 249

41 - DOTT, R.N.

Roentgenographic changes seen in sickle cell anemia
J. Am. Ostéopathi. Ass. 1960, 59, 917-22

42 - EHRENPREIS, B. and SCHWINGER H.N.

Sickle cell anemia
Amer. Journ. Roentgen, 1952, 68, 28-36

43 - ELMER, W., KONEMAN, M.D., JOHN, B., MIALE, M.D. and
ADELEMASON, M.T. (A.S.C.P.)

Current Biochemical and genetic concepts in the diagnosis
of sickle cell thalassemia, Association S.A.
American journal of clinical Pathology 40, 1 - 1/20,
Juillet 1963

44 - FANCHIN C.

L'anémie a hématies falciformes à propos de 63 observa-
tions.
Thèse Med. Marseille 1959

45 - FOURQUET, R.

La dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes sick-lémiques

Thèse Bordeaux 1952

46 - FREZAL J., REY, J., LAMY, M.

Contrôle génétique de l'hémoglobinosynthèse

Sté. Med. des Hop. Paris 113 11, 1962, 847-57

47 - GALLAIS, P. CHARLOPAIN L.

Les manifestations neurologiques des syndromes hémolytiques

Med. Trop. Janv- Fev. 1951, p.61-88

48 - GIRAUD, P. - ORSINI, A., COIGNET, J., RAPPEZZI, L.

Etude de l'index drépanocytaire chez les nord-africains

Marseille médical n° 2, p. 153-155

49 - GIRAUD, P., ORSINI, A., COIGNET, J.

La drépanocytose

La médecine Infantile, Janv. 60, 67, (1) 29-35

50 - GIRAUD, P., ORSINI, A., et MANGIAPAN, T.

Thalasso drépanocytose

Sem. Pédiatrie 24 Janv. 1959, n° 1

Sem. Hop. Paris 35, 1105-1112- 1959

51 - GOLDENBERG

S.C.D. Salmonella enteritidis osteomyelitis and remote post operative wound abces. Report of case

Surgery 1955, 38, 758-63

52 - GOLDING, J.S.R.

The bone changes in sickle cell anemia

Ann. Roy coll. Surg. Eng. 1956, 19, 296-315

53 - GOLDING, J.S.R., MAC IVER, J.E. et WENT, L.N.

The bone changes in sickle cell anemia and its genetic variants

J. Bone Joint Surg. Nov. 1959, 41 B, n° 4, 711, 718

4 tab. 6 fig.

54 - GRAHAM, G.S.

A case of sickle cell anemia with necropy

Arch. Int. Med. 1924, 2, 778-800

- 55 - GREENBERG, M.S., KASS, E.H. et CASTLE W.B.

Studies on the destruction of red blood cells factor influencing, the role of S. hémoglobin in the pathologie physiologie of sickle cell anemia and related disorders

J. clin. Invest. 1957, 36, 833-44

- 56 - GUY, E.

Les signes osseux de l'hémobloginose S.C.

Encyclopedie Med. Chir. Radio. diagnostic II, 31.1.34

2è fiche

- 57 - HAGGARD, M.E. and SCHNEIDER, R.G.

Sickle cell anemia in the first two year of life

J. Pediatrics 1961, 58, 785

- 58 - HAMBURG, A.E.

Les modifications du squelette dans l'anémie à cellules falciformes. Relation d'un cas rare

J. Bone Joint Surg. Oct. 1950, 32 A, n° 4, 893-900,
4 fig.

- 59 - HARDEN, A.S.

Sickle cell anemia - Changes in the vessels and in the bones

Am. Journ. Dis. Child. 1937, 54, 1045

- 60 -HENKIN, W.A.

Collapse of the vertebral bodies in sickle cell anemia

Am. Journ. Roentgen 1949, 62, 395-401

- 61 - HERRICK, J.B.

Peculiar elongated and sickle shaped red corpuscles in a case of severe anemia

Arch. Int. Med. 1910, 6, 517

- 62 - HOOK, E.W., CAMPBELL, C.G., WENNS, H.S., COOPER, G.R.

Salmonella ostéomyélite in patients with S.C.A.

New Engl. Journ. Medic. Oct. 1957, 257, 9, 403-7

- 63 - HORTE, J.

Thalasso drepanocytose

Thèse Marseille 1958

- 64 - HUISMAN, T.H.J., PUNT, K. and SCHAAD, J.D.G.

Thalassemia minor associated with hemoglobin B heterozygosity a family report
Blood 1961, 17, 747

- 65 - INGRAM, V.M.

Hemoglobins and its abnormalities
Spring field III, Charles C. Thomas 1961

- 66 - ITANO, H.A. and PAULING, L.

Thalassemia and the abnormal hemoglobins
Nature, London 191, 398-9, 1961

- 67 - JOSHUA, BECKER, A.

Hémoglobin S.C. disease
Am. Journ. Roentgenol. 1962, 88, 3, 503-532

- 68 - KAMLET, J.

A propos de 25 cas d'anémie à hématies falciformes et du "trait" drepanocytaire. Les manifestations cliniques et les problèmes diagnostic.
Thèse Med. Paris 1959

- 69 - KAPLAN, E., ZUELZER, W.W.

Etude des érythrocytes survivants chez l'enfant, étude de l'anémie méditerranéenne.
Journal Lab. Clin. Med. Oct. 1950, 36, 517-23

- 70 - KIMMESTIEL P.

Vascular occlusion and ischemia infarction in S/C disease
Am. Journ. Med. Sc. 1948, 216 II

- 71 - LAMACHE, A., BOVREL, M., CHEYREL, M.L., RICHTER, J.L., LENOIR, P.

Anémies hémolytiques et hémochromatoses
Bull. et Mem. Soc. Hop. Paris 1958, 32-33, 912-17

- 72 - LAMBOTTE, L. et LAMBOTTE - LEGRAND, C.

L'anémie à cellules falciformes
Mem. Inst. Roy Colon Bel. 1951, 19, 1

- 73 - LAMBOTTE - LEGRAND J. et C.

L'anémie à hématies falciformes en Afrique noire
Le Sang 1952, 23, 560-568

- 74 - LAMY, M. FREZAL, J., JOS, J. et de GROUCHY J.
 Les lésions osseuses de la drepanocytose
 B.M. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, n° 11, 842-846
- 75 - LEGANT, O. and BALL, L.P.
 Sickle cell anemia in adults roentgenographic findings
 Radiology 1948, 51-665
- 76 - LE GUEN J.
 A propos d'un cas de drépanocytose révélé par une ostéo-arthropathie
 Thèse Paris 1961
- 77 - LEHMANN, H., de TRAVERSE, P.M.
 Hémolyse et hémoglobinopathies
 Extrait des annales de biologie clinique, n° 5 - 6
 Mai Juin 1962, pages 401-408
- 78 - LEIVY, F.E. and SCHNABEL, T.G.
 Abdominal crises in sickle cell anemia
 Am. Journ. Med. Sc. 1932, 183, 381
- 79 - LEJEUNE, E., NOEL, G., FRIES, D., CREYSSEL, R. et MOREL, P.
 Drépanocytose et ostéonécrose de la hanche
 Revue Rhumat. Oct. 1962, 29, n° 10-564, 569
- 80 - LEMOS, C.C., CERAPIAO, C.J., et LOBO, M.J.G.
 Anémie falciforme avec lésions osseuses généralisées associées à un rein polykystique bilatéral
 Hospital Aout 1962, 62, 311, 330, 13 fig.
- 81 - LEWALD, L.T.
 Roentgen evidences of osseous manifestations in sickle cell anemia and in mediterranean anemia
 Radiology 1932, 18 792
- 82 - LIEVRE, J.A. et RENIER, J.C.
 Un cas d'anémie à hématies falciformes avec lésions osseuses.
 B/M.Soc./Med. Hop. Paris 1953, 69, n° 13-14, 361-368, 3 fig.

83 - MAC CORMICK, W.F.

The pathology of sickle cell trait
Am. J. Med. Sci. 1961, 241, pages 329-336

84 - MAC IVER, J.E. and WENT L.N.

Sickle cell Thalassemia disease in Jamaica
Blood 1958, 13, 359

85 - MAC IVER J.E. and WENT L.N.

Sickle cell anemia and its variants
Quat. Rev. Pediat. 1959, 14, 151

86 - MACHT, S.H. and ROMAN, P.W.

The radiologic changes in sickle cell anemia
Radiology 1948, 51, 697

87 - MANFRED, I.F., SPOTO, A.P., SALTZMAN, H.A. and
SIEKER, H.O.

Studies of peripheric circulation during sickle cell crises
Circulation 1960, 22, 602,

88 - MARCHAL, G. et BILSKI-PASQUIER G.

La drépanocytose des blancs
Entretiens de Bichat, 1959, Vol. Médecine p.127-128

89 - MARTIN, R.

Les lésions radiologiques de la sicklanémie
(A propos de 28 observations)
Med. Afr. Noire, 1, 15 juillet 1960, 7, n° 13, 283-284

90 - MIDDLEMISS, J.H.

L'anémie falciforme
J. Fac. of Radiol. Janvier 1955, 9, n° 1, 16-24, 22 fig.

91 - MIDDLEMISS, J.H.

S.C.A. Skeletal and visceral radiological manifestations
Journ. Of the family of radiologist Janv. 1958, 9, 1,
16-24

92 - MITTELMAN, G., BAKKE, B.F. et SCOPP W.

Modification osseuse péri-alvéolaire dans les anémies à
hématies falciformes.
J. Of Périodontol. Janv. 1961, 32, n° 1, 74-81, 6 fig.

93 - MONTALENTI Giuseppe

Problèmes génétiques de la microcytémie
Vè Congrès Intern de Transfusion Sanguine Paris
1954, p.350

94 - MOORE. S.

Bone changes in sickle cell anemia with note on similar
changes observed in skull of Ancient Mayan Indians.
J. Missouri M.A. 1929, 26, 561

95 - MORRIS, A.L., STAHL, S.S.

Intra oral roentgenographic changes in S.C A. à case report
Oral surgery 1954, 7, 789

96 - MOSELEY, J.E.

Patterns of bone changes in sickle states
J. Mount sinai, Hop. sept-oct. 1959, 26, n°5, 424-
439, 14 fig.

97 - MOSELEY, J.E., et MANLY, J.B.

Aseptic necrosis of bone in sickle cell disease
Radiology 1953, 60, p.656-665, n°5

98 - NEEL J.V.

Genetic aspects of abnormal haemoglobins
Abnormal haemoglobins, Masson et Cie, 1959, p.158-180

99 - NEEL, J.V., ITANO.

Two cases of sickle cell disease presumably due to the combi-
nation of the genes for thalassemia and sickle cell hemoglo-
bin.
Blood 8, n° 5, p.434, 1953

100 - OLESEN, E.B. et K. LIVINGSTONE, F.B. COHEN F.

Thalassemia in Liberia
Brit. Med. Jour. 30 Mai 1959, 1385/7

101 - OLMER, MONGIN M. et OLMER, M.

A propos des manifestations ostéo-articulaires de la dre-
panocytose
Marseille Med. 1962, 99, n° 12, 1009-1018

102 - PALOSA, P., DI-SALOO, C.,

The bone marrow picture in microdrepanocytic anemia
Haemat. Lab. 4, 233-253, Jul-Sept.61 (It.)

103 - PAPASTRAVOS C.S.

Aseptic necrosis of the femoral head due to sickle cell
thalassemia disease

Delaware state Medical Journ. Apr. 1957, 29
4, 94/6

104 - PESTEL, M.

Alterations osseuses des érythropathies
Presse Médicale 1956, 64, n° 74

105 - PHEMISTER, D.B.

Changes in bone and joint resulting from interruption of
circulation.

Arch. Surg. 1940, 41, 436, et 1455

106 - PIERCE, L.E. and RATH, C.E.

Evidence for folic acid deficiency in the genesis of anemic
sickle cell crises

Blood, 20, 19-32, 1962

107 - PIERON, R., DEMAY, C.L., JACQUILLAT, CL. VERLEY,
J.M. et KOURILSKY, R.

Infarctus splénique par insuffisance respiratoire au cours
d'une drepanocytose du blanc.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 11, p.888-895

108 - PIETERS, G., VANDEPITTE, J., VAN WYMEERSCH, H.

A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes avec
modifications radiologiques osseuses du crâne.

Ann. Soc. Belge Med. Tropic. 1953; 33, 133

109 - PORTIER, A., MASSONAT, J., GARRE, H., NATTER, S.

Nouvelle contribution à l'étude des syndromes neuro-hé-
molytiques.

Sem. Hop. Paris 22 avril 1954, 30-26, 1632-44

110 - PORTIER, A., CABANNES, R., et MASSONAT, J.

Remarques sur les critères du diagnostic de la thalassémie
minor

Vè Congrès Intern. Transf. Sang. Paris Sept. 1954

111 - PORTIER, A., de TRAVERSE, P., SUZER, A., DESTAING, F
POROT, J.F.

L'hémoglobinoase c. thalassemia. A propos d'une observation
familiale caractéristique

Presse Médicale 68, n° 47, 1760/63, 1960

- 112 - POWELL, W.N., ROPARTE, J.G., NEEL J.V.

The occurrence in a family of sicilian ancestry of the traits
for both sickling and thalassemia
Blood 1950, 5, 887-97

- 113 - PROWLER, J.R.

Les troubles osseux dentaires survenant dans les affections
à cellules falciformes et les altérations de l'hémoglobine
Radiology Nov. 1955, 65, n° 5, 762-769

- 114 - RATCLIFF, R.G., et WOLF, M.D.

Nécrose avasculaire de la tête fémorale avec caractère
falciforme des hématies (Hemoglobine A.S.)
Ann. of Int. Med. Aout 1962, 57, n° 2, 299-304

- 115 - REICH, R.S. and ROSENBERG, N.J.

Aseptic necroses of bone in caucasians with chronic hemo-
lytic anemia due to combined sickling and thalassemia trait
Journ. Bone and Joint Surg. 1953, 35 A, 894

- 116 - REYNAUD, R.

Pathological manifestations related to sickle cell trait
Med. Trop. Marseille 19, 542/49, oct. 59

- 117 - ROBINSON, I.B. et SARNAT, B.G.

Etudes radiologiques des maxillaires et de la mandibule
dans l'anémie à cellules falciformes.
Radiology Av. 1952, 58, n° 4, 517-523, 5 fig.

- 118 - ROCHE, J. DERRIEN, Y., DIACONO, G., DURIEUX, J.
LAURENT, G., REYNAUD, J., ROUX, M., BRANGIER, J.

Coexistence des tares sicklemique et thalassemique dans une
famille tunisienne. Conséquences hématologiques.
Rev. d'hématol. 1956. 11, 1, 26

- 119 - ROSA, J.

Acquisitions récentes concernant les hémoglobines anor-
males
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, 11,
868, 876

- 120 - ROUJEAU J., RISTELHUEBER, J., SALSON, M.

Lésions osseuses de la drépanocytose
Communication à la Société anatomique, séance du
9.1.64, (à paraître dans les archives d'anatomie patho-
logique.

- 121 - ROWE, C.W. and HAGGARD, M.E.
Bone infarctus insickle cell anemia
Radiology 1957, 68/5, 661-668
- 122 - ROWLAND, L.P.
Neurological manifestations in S.C.A.
Journ. of nervous and mental dis. 1952, 115, 456-457
- 123 - SCHLITT, L.E., KEITEL, H.G.
Renal manifestations of S.C. deasease
Am. J. Med. Sci. 239, 773, 778, Juin 60
- 124 - SCHWARTZ, H.C., SPAET, T.H., ZUELZER, W.W.,
NEEL, J.V., et ROBINSON, A.R., and KAUFMAN, S.F.
Combinaisons of hemoglobin G, hémoglobin S, and thalas-
semia occuring in one family
Blood 1957, 12, 238
- 125 - SERRE, H., SIMON, L.
Aspects de la necrose de la tête femorale chez l'adulte
A propos de 15 formes primitives.
Revue Rhum. 1960, 27, 12, 525-33
- 126 - de SEZE, S., JAFFRES, R., MERER, P., MITROVIC, D.,
MAZABRAUD, A.
Aspects histologiques de l'ostéonécrose aseptique Baro-
traumatique
Semaine des Hôpitaux de Paris 14 avril 1963, 19/4, n°26
869-878
- 127 - de SEZE, WELFLING, J., et LEQUESNE, M.
Ostéonécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte
Revue Rhum. 1960, 27, 5, 117, 127
- 128 - SHERMAN, M.
Pathogénèses of désintégration of the hip in sickle cell
anemia
South Med. Journ. 1959, 52
- 129 - SILVER H.K., SIMON, J.L., CLEMENT, D.H.
Salmonella osteomyelitis and abnormal hemoglobin disease
Arch. J. Dis. Child. Nov. 1957, 94, 5, 564

- 130 - SILVESTRONI, E., BIANCO, I.
 La maladie microdrepanocytaire
 Vè congrès Intern. de Transf. Sang. Paris 1954,
 p.464
- 131 - SILVESTRONI, E., BIANCO, I.
 New data on microdrepanocytic disease
 Blood 10, 6, 623, 1955
- 132 - SILVESTRONI, E., BIANCO, I.
 La malattia microdrepanocitica
 Il pens. Scient. Ed. Roma 1955 b
- 133 - SILVESTRONI, E., BIANCO, I.
 Le emoglobine umane
 Edizioni dell' istituto "gregorio mendel" Roma 1963
- 134 - SINGER, K., SINGER, L., GOLDBERG, S.R.
 Studies on abnormal hemoglobins XI, Sick cell thalas-
 semia disease in the negro. The significance of the S + A + F
 and S + A patterns obtained by hemoglobin analysis.
 Blood 1955, 10, 405
- 135 - SINGER, K., JOSEPHSON, A.M., SINGER, L., HELLER, P.
 and ZIMMERMAN, A.J.
 Studies on abnormal hemoglobin XIII. Hemoglobin S thalassen
 disease and hemoglobine thalassemia disease in siblings.
 Blood 12, 593/602, 1957
- 136 - SMITH, E.W., CONLEY, C.L.
 Clinical feature of the genetic variants of S.C.A.
 Bull. Johns. Hopkins Hosp. 1954, 94, 289
- 137 - SMITH, E.W., and CONLEY, C.L.
 Sick cell hemoglobin disease
 Ann. Int. Med. 1959, 50, 94-105
- 138 - STURGEON, P., ITANO, H.A., VALENTINE, W.N.
 Chronic hemolytic anemia associated with thalassemia and
 sickling trait.
 Blood 1952, 7, 350, 57
- 139 - STIJNS, J., CHARLES, P.
 La tare thalassemique chez les Bantous, d'Afrique centrale
 Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 1956, 36, 763-779

- 140 - TANAKA, K.R., CLIFFORD, G.O., AXELROD, A.R.

Anémie à cellules falciformes (homozygote S) avec nécrose aseptique de la tête fémorale

Blood, nov. 1956, 11, 998, 1008, 8 fig.

- 141 - TORI, G.

Alterazioni ossee, nell'anemia drepanocita

Minerva med. Ortop. 29 dec. 1955, 7, 51/52, 1693/99

- 142 - TORI, G.

Clinical and radiological observation on 102 cases of S.C.A.

Radiologica clinica Bull. Mars 1954, 23, p.87-108

- 143 - de TRAVERSE, P.M., COQUELET, M.L., BRUMPT

Présence, variations et signification d'une "hemoglobine lente", à pH : 9,2 chez le sujet normal et l'hétérozygote thalassémique. Electrophorese sur papier

Société de biologie communication à la séance du 11.1.58
p.16-20

- 144 - TURPIN, R., LAFOURCADE, J., MALASSENET, R., CAILLE, B., CRUVEILLER, J., DUGUE, X., et MALAFOSSE, M.

La maladie thalasso-drepanocytaire. Etude biologique et génétique d'une observation.

Bull. et Mem. Société Médicale Hop. Paris 1962, 113
n° 11, 859-861

- 145 - VANDEPITTE, J., GOLLAERT, J., LAMBOTTE, LEGRAND J. et C., PERIN, F.

Les ostéites à salmonella chez les sicklanémiques. A propos de 5 observations.

Am. Soc. Belge Med. Trop. 1953, 33, 511

- 146 - VAN OYE, E.

Sur l'association entre osteomyelite à "salmonella" et hemoglobinopathie chez l'enfant africain

Bull. Soc. path. exot. Janv. Fev. 1960, 53, n°1, 89-100

- 147 - VICTOR A., B., et IMPERIALE, L.E.

Les alterations des poumons et des petits os chez les nourrissons présentant de l'anémie falciforme

New York State J. Med. 15 avril 1957, 57, n°8, 1403-1408

- 148 - WASSERMAN, C. F., PHELPS, V. R., HERTZOG, A. J.
 Chronic hemolytic anemia in a white child due to thalassemia and sickle cell anemia with a genealogic survey
Pediatrics 1952, 9, 286-239
- 149 - WEIL, I. F., and LERNER, A.
 A case of long standing sickle cell anemia with marked bone changes.
Am. Journ. Roent. 1948, 60, 251
- 150 - WENT L. N., MACIVER J. E.
 Sickle cell anemia in adults and its differentiation from sickle cell thalassemia
Lancet 2, 824-826, 1958
- 151 - WHEELER, J. J. and KREVANS, J. R.
 Interaction of thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin
Clin. Res. 1961, 9, 168
- 152 - WIGH, R., THOMPSON, H. J. Jr
 Cortical fissuring in osteomyelitis complicating SCA
Radiology, Oct 1950, 55, 553,55
- 153 - WINGEN A. L. et CARDON L.
 Ostéomyélite à salmonella typhimurium associée à une anémie à hématies falciformes (Hémoglobinose C). Communication sur un cas et revue du problème.
Ann. of Int. Med. Mars 1961, 54, n° 3, 510-521
- 154 - WITVOET, J. P.
 A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes
 Paris Thèse 1956
- 155 - WORMS, R., CLAY, R. et LEGUEN J
 Un cas de drapanocytose révélé par une ostéo-arthropathie coxo-fémorale.
B. M. Soc. Med. Hop. Paris 1962, n° 11, 113 833/39
 6 fig.
- 156 - ZUELZER, W. W., ROBINSON, A. R. and BOOBER, C. R.
 Reciprocal relationship of hemoglobins A and F in β chain thalassemia. A key to the genetic control of hemoglobin F
Blood 17, 393/408, 1961

ADDITIF :

157 - POLLEN, A.G.

Bone change in haemoglobin S.C. disease
J. Clin. Invest 40, 1856-71, Oct, 61

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - INTRODUCTION.....	1
II - OBSERVATION.....	3
. Etude clinique.....	3
. Etude Radiologique.....	4
. Etude Anatomique.....	9
. Etude Biologique	12
III - CONFRONTATION : Cette observation rapporte-t-elle un cas de thalasso-drépanocytose ?.....	18
. Expression des tares thalassémiques et drépano- cytaires.	19
Définition de la thalasso drépanocytose	19
Etude de la tare drépanocytaire	20
Etude de la tare thalassémique	23
La maladie de COOLEY	23
Les thalassémies mineure et minime	25
La thalassémie dans la race noire	27
Confrontation de l'observation avec la symptomatologie clinique de la thalasso-drépanocytose	29
Etude de la symptomatologie clinique en dehors des lésions osseuses.....	30
Etude des lésions osseuses	39
Vue d'ensemble	39
L'ostéoporose.....	40

Les infarctus et les nécroses épiphysaires...	45
Les ostéomyélites	49
Les troubles du développement osseux....	51
L'ostéosclérose	53
(Comparaison des lésions épiphysaires de la drépanocytose et de la maladie des caissons),	57
Conclusion de la confrontation clinique	61
. Confrontation de l'hémoglobino-gramme avec ceux des tha- lasso-drépanocytoses.....	63
Les hémoglobino-grammes des thalasso-drépano- nocytes.....	63
Confrontation de l'hémoglobino-gramme de l'observation.....	66
Relations entre la facture de l'hémoglobino-gramme et la symptomatologie hématologique et clinique	66
Interprétation de la diversité des hémoglobino-grammes et des formes cliniques	69
Conclusion de l'étude hématologique.....	71
IV - DIAGNOSTIC DE LA THALASSO-DREPANOCYTOSE..	73
V - TRAITEMENT	75
VI - CONCLUSIONS	79
VII - BIBLIOGRAPHIE.....	

